

ISSN 0010 - 0161

www.cshd.org.tr

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI DERGİSİ

Peer-Reviewed Turkish Pediatric Journal Published Continuously Since 1958
(Abstracts in English)

İÇİNDEKİLER/CONTENTS

ORJİNAL MAKALELER/ORIGINAL ARTICLES

- 1 **Fototerapinin, nabız oksimetre ile oksijen satürasyonu ölçümüne etkisi**
The effect of phototherapy on pulse oximetry readings and oxygen saturation
İrem İyigün, Hasan Tolga Çelik
- 6 **Sigara içen ergenlerde nikotin replasman tedavisine erişimin değerlendirilmesi**
An evaluation of access to nicotine replacement therapy among adolescent smokers
Eylem Şerife Kalkan, Melis Pehlivan Türk Kızılkın, Orhan Derman, Sinem Akgül
- 13 **Çocukluk çağında Kaposi sarkomu: Tek merkez deneyimi**
Kaposi's sarcoma in childhood: a single-center experience
Hilal Susam Şen, Nilgün Kurucu, Tezer Kutluk, Burça Aydın, Diclehan Orhan, Bilgehan Yalçın, Ali Varan
- 18 **Çocukluk çağında dirençli epilepside rufinamid kullanımı: Tek merkez deneyimi**
Use of rufinamide in childhood-onset refractory epilepsy: a single-center experience
Pınar Yavuz, Ceren Günbey, Sevilay Karahan, İbrahim Öncel, Ülkühan Öztoprak, Göknur Haliloğlu, Dilek Yalnızoğlu

VAKA TAKDİMİ/CASE REPORT

- 25 **Yenidoğanda Anti-E minör kan grubu uygunsuzluğuna bağlı gelişen dirençli indirekt hiperbilirubinemi: Bir vaka takdimi**
Resistant indirect hyperbilirubinemia due to anti-e minor blood group incompatibility in the newborn: a case report
Kadir Çetin, Ali Meriç Şimşek, Ali Şimşek, Cem Hasan Razi

cilt / volume 66

sayı / number 1

ocak - mart 2023

KURUCU

İhsan DOĞRAMACI

EDİTÖR

Ümit Murat ŞAHİNER

YARDIMCI EDİTÖR

Bora GÜLHAN

YAYIN SAHİBİ

Yayınlayan Kurumlar Adına

Elif Nursel ÖZMERT

SORUMLU YAZI İŞLERİ MÜDÜRÜ

Enver HASANOĞLU

YAYINLAYAN

Türkiye Milli Pediatri Derneği,

Hacettepe Üniversitesi

Çocuk Sağlığı Enstitüsü,

Uluslararası Çocuk Merkezi

YAYIN KURULU

Didem ALİEFENDİOĞLU, Kırıkkale

Handan ALP, Erzurum

Ali ANARAT, Adana

Ayşe Engin ARISOY, Kocaeli

Semra ATALAY, Ankara

Sevcan BAKKALOĞLU EZGÜ, Ankara

Münevver BERTAN, Ankara

Aysun BİDECI, Ankara

Koray BODUROĞLU, Ankara

Yıldız CAMCIOĞLU, İstanbul

Yavuz COŞKUN, Gaziantep

Asuman ÇOBAN, İstanbul

Ayhan DAĞDEMİR, Samsun

Orhan DERMAN, Ankara

Mesiha EKİM, Ankara

Nasib GULİYEV, Azerbaycan

Enver HASANOĞLU, Ankara

Gholamreza KHATAMI, İran

Andreas KONSTANTOPOULOS, Yunanistan

Zafer KURUGÖL, İzmir

Tezer KUTLUK, Ankara

Ercan MIHÇI, Antalya

Sevgi MİR, İzmir

Leyla NAMAZOVA-BARANOVA, Rusya

Nurullah OKUMUŞ, Ankara

Rahmi ÖRS, Konya

Hasan ÖZEN, Ankara

Elif ÖZMERT, Ankara

M. Hakan POYRAZOĞLU, Kayseri

Nuran SALMAN, İstanbul

Ayşe SELİMOĞLU, Malatya

Betül Berrin SEVİNİR, Bursa

Bülent ŞEKEREL, Ankara

Tomris TÜRMEK, Ankara

Bilgin YÜKSEL, Adana

Bu dergi BIOSIS Previews, CAB (Commonwealth of Agricultural Bureau International) Abstracts (Helminthology Abstracts, Nutrition Abstracts and Reviews Series A, Protozoological Abstracts, Review of Medical and Veterinary Entomology), Global Health (önceki CAB Health) (Abstracts on Hygiene and Communicable Disease, Review of Medical and Veterinary Mycology, Tropical Diseases Bulletin), EMBASE/Excerpta Medica, EBSCO, IBIDS (International Bibliographic Information on Dietary Supplements), SERLINE kapsamındadır.

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
DERGİSİ**

ISSN 0010-0161

Cilt: 66, Sayı: 1, Ocak-Mart 2023

YAYININ TÜRÜ

Yerel süreli yayın

YAYIN ŞEKLİ

Üç aylık - Türkçe (özetler İngilizce)

BASIM YERİ

Meteksan Matbaacılık ve Teknik Sanayi A.Ş.

Beytepe No: 3, 06530 Bilkent, Ankara

Tel: (312) 266 44 10 (Pbx)

BASIM TARİHİ

xx.xx.2025

EDİTÖR ADRESİ

Ümit Murat Şahiner

Editör

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları

Dergisi

P.K. 36, Samanpazarı

06240 Ankara

Faks : (312) 324 32 84

DERGİ SEKRETERİ

Derya Tolunay

Tel : (312) 324 42 91

Faks : (312) 324 32 84

YAYIN İDARE MERKEZİ

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Dergisi

Editör Ofisi

Hacettepe Üniversitesi

İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi

06100 Ankara

Tel : (312) 324 42 91

Faks : (312) 324 32 84

FOUNDER

İhsan DOĞRAMACI

CHIEF-EDITOR

Ümit Murat ŞAHİNER

DEPUTY EDITOR

Bora GÜLHAN

PRODUCTION MANAGER

Elif Nursel ÖZMERT

ADMINISTRATOR

Enver HASANOĞLU

PUBLISHED BY

Turkish National Pediatric Society,
Hacettepe University
Institute of Child Health and
The International Children's Center

EDITORIAL BOARD

Didem ALİEFENDİOĞLU, Kırıkkale
Handan ALP, Erzurum
Ali ANARAT, Adana
Ayşe Engin ARISOY, Kocaeli
Semra ATALAY, Ankara
Sevcan BAKKALOĞLU EZGÜ, Ankara
Münevver BERTAN, Ankara
Aysun BİDECİ, Ankara
Koray BODUROĞLU, Ankara
Yıldız CAMCIOĞLU, İstanbul
Yavuz COŞKUN, Gaziantep
Asuman ÇOBAN, İstanbul
Ayhan DAĞDEMİR, Samsun
Orhan DERMAN, Ankara
Mesiha EKİM, Ankara
Nasib GULİYEV, Azerbaijan
Enver HASANOĞLU, Ankara
Gholamreza KHATAMI, Iran
Andreas KONSTANTOPOULOS, Greece
Zafer KURUGÖL, İzmir
Tezer KUTLUK, Ankara
Ercan MIHÇI, Antalya
Sevgi MİR, İzmir
Leyla NAMAZOVA-BARANOVA, Russia
Nurullah OKUMUŞ, Ankara
Rahmi ÖRS, Konya
Hasan ÖZEN, Ankara
Elif ÖZMERT, Ankara
M. Hakan POYRAZOĞLU, Kayseri
Nuran SALMAN, İstanbul
Ayşe SELİMOĞLU, Malatya
Betül Berrin SEVİNİR, Bursa
Bülent ŞEKEREL, Ankara
Tomris TÜRMEK, Ankara
Bilgin YÜKSEL, Adana

This publication is included and indexing coverage of BIOSIS Previews, CAB (Commonwealth of Agricultural Bureau International) Abstracts (Helminthology Abstracts, Nutrition Abstracts and Reviews Series A, Protozoological Abstracts, Review of Medical and Veterinary Entomology), Global Health (formerly known CAB Health) (Abstracts on Hygiene and Communicable Disease, Review of Medical and Veterinary Mycology, Tropical Diseases Bulletin), EMBASE / Excerpta Medica, EBSCO, IBIDS (International Bibliographic Information on Dietary Supplements), SERLINE.

EDITORIAL OFFICE

Ümit Murat Şahiner
Editor
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi
P.K. 36, Samanpazarı
06240 Ankara, Turkey
Fax: 90 (312) 324 32 84

SUBSCRIPTION ADDRESS

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi
Editorial Office
Hacettepe University
İhsan Doğramacı Children's Hospital
06100 Ankara, Turkey
Fax: 90 (312) 324 32 84

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI DERGİSİ

İÇİNDEKİLER

CİLT: 66 SAYI: 1

OCAK-MART 2023

ORJİNAL MAKALELER

- Fototerapinin, nabız oksimetre ile oksijen satürasyonu ölçümüne etkisi.....1**
İrem İyigün, Hasan Tolga Çelik
- Sigara içen ergenlerde nikotin replasman tedavisine erişimin değerlendirilmesi.....6**
Eylem Şerife Kalkan, Melis Pehlivan Türk Kızılkın, Orhan Derman, Sinem Akgül
- Çocukluk çağında Kaposi sarkomu: Tek merkez deneyimi.....13**
Hilal Susam Şen, Nilgün Kurucu, Tezer Kutluk, Burça Aydın, Diclehan Orhan, Bilgehan Yalçın, Ali Varan
- Çocukluk çağında dirençli epilepside rufinamid kullanımı: Tek merkez deneyimi18**
Pınar Yavuz, Ceren Günbey, Sevilay Karahan, İbrahim Öncel, Ülkuhan Öztoprak, Göknur Haliloğlu, Dilek Yalınzoğlu

VAKA TAKDİMİ

- Yenidoğanda Anti-E minör kan grubu uygunsuzluğuna bağlı gelişen dirençli indirekt hiperbilirübinemi: Bir vaka takdimi.....25**
Kadir Çetin, Ali Meriç Şimşek, Ali Şimşek, Cem Hasan Razi

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI DERGİSİ

CONTENTS (Abstracts in English)

VOLUME: 66

NO: 1

JANUARY-MARCH 2023

ORIGINAL ARTICLES

The effect of phototherapy on pulse oximetry readings and oxygen saturation1

İrem İyigün, Hasan Tolga Çelik

An evaluation of access to nicotine replacement therapy among adolescent smokers6

Eylem Şerife Kalkan, Melis Pehlivan Türk Kızılkın, Orhan Derman, Sinem Akgül

Kaposi's Sarcoma in Childhood: A Single-Center Experience.....13

Hilal Susam Şen, Nilgün Kurucu, Tezer Kutluk, Burça Aydın, Diclehan Orhan, Bilgehan Yalçın, Ali Varan

Use of rufinamide in childhood-onset refractory epilepsy: a single-center experience ...18

Pınar Yavuz, Ceren Günbey, Sevilay Karahan, İbrahim Öncel, Ülkühan Öztoprak, Göknur Haliloğlu,

Dilek Yalınzoğlu

CASE REPORT

Resistant indirect hyperbilirubinemia due to anti-e minor blood group incompatibility in the newborn: a case report.....25

Kadir Çetin, Ali Meriç Şimşek, Ali Şimşek, Cem Hasan Razi

Fototerapinin, nabız oksimetre ile oksijen satürasyonu ölçümüne etkisi

İrem İyigün¹, Tolga Çelik^{2*}

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, ¹Pedatri Dr. Öğr.Üyesi, ²Pedatri Doçenti

*İletişim: htcelik@hacettepe.edu.tr

SUMMARY: İyigün İ, Çelik T. (Department of Pediatrics, Hacettepe University Faculty of Medicine, Ankara, Türkiye). The effect of phototherapy on pulse oximetry readings and oxygen saturation. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2023; 66: 1-5.

Oxygen saturation measured by pulse oximetry may be affected due to the different wavelength of phototherapy light. This study aimed to determine the effect of phototherapy on oxygen saturation measured by pulse oximetry. Oxygen saturation and pulse values were recorded in newborns receiving phototherapy, both with and without an opaque wrap around the pulse oximeter sensor. The percentage of desaturation events was higher without the opaque wrap compared to with the opaque wrap (4.17 vs 3.06; $p=0.025$). This suggests that the frequency of false desaturation alarms may increase if the sensor is kept uncovered. Similarly; the percentage of time measured as $spO_2 > 94\%$ was lower without the opaque wrap compared to with the opaque wrap (62 vs 75; $p=0.019$). This suggests that hyperoxia states can be bypassed if the sensor is kept uncovered. It is recommended to shield the pulse oximetry sensors with an opaque band during phototherapy to avoid false alarms.

Key words: phototherapy, pulse oximetry, oxygen saturation, newborn, hyperbilirubinemia.

ÖZET: Fototerapi ışığı farklı dalga boyunda olduğu için, nabız oksimetre ile ölçülen oksijen satürasyonu etkilenebilir. Bu çalışmada fototerapinin, nabız oksimetre ile ölçülen oksijen satürasyonuna etkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Fototerapi uygulanan yenidoğanlarda nabız oksimetre sensörünün üzeri açık halde ve opak bant ile kapatıldıktan sonra oksijen satürasyonu ve nabız değerleri kaydedilmiştir. Nabız oksimetre sensörünün üzeri açık tutulduğu durumda desatürasyon olaylarının yüzdesi, üzeri opak bandla kapatılarak yapılan ölçümdeki desatürasyon olayları yüzdesinden daha yüksek saptanmıştır (4.17 vs 3.06; $p=0.025$). Bu durum sensörün üzeri açık tutulursa, yanlış desatürasyon alarm sıklığının artabileceğini düşündürmüştür. Benzer şekilde; sensörün üzeri açık tutulduğu durumda $spO_2 > 94\%$ olarak ölçülen sürenin yüzdesi, üzeri opak bantla kapatılarak yapılan ölçümdeki $spO_2 > 94\%$ olan sürenin yüzdesinden daha düşük saptanmıştır (62 vs 75; $p=0.019$). Bu durum ise, sensörün üzeri açık tutulursa, hiperoksi durumlarının atlanabileceğini düşündürmektedir. Yalancı alarmları önlemek için fototerapi sırasında nabız oksimetre sensörlerinin üzerinin opak bant ile kapatılması önerilmektedir.

Anahtar kelimeler: fototerapi, nabız oksimetre, oksijen satürasyonu, yenidoğan, hiperbilirubinemi.

İndirekt hiperbilirubinemi, yenidoğanlarda sıklıkla görülen ve çoğu vakada selim seyir gösteren bir durumdur. Yenidoğan sarılığı olarak da adlandırılan bu durum hayatın ilk haftası içerisinde term bebeklerde yaklaşık %60, preterm bebeklerde %80 sıklıkla görülür.^{1,2} Tedavi almayan ağır seyirli vakalarda

özellikle nörotoksisiteye bağlı komplikasyonlar gözlenir. Bu nedenle yenidoğan indirekt hiperbilirubinemisinin takip ve tedavisi önemlidir. İndirekt hiperbilirubinemi tedavisinde en sık kullanılan yöntem fototerapidir.³

Fototerapi ile bilirubinde yapısal izomerizasyon olur; bilirubin, “lumirubin” adı verilen daha

polar bir izomere dönüşür. Bu izomer, karaciğerden metabolize edilmeden vücuttan atılabilir. Fototerapi ayrıca, hızlı oksidatif reaksiyonlara neden olarak (fotooksidasyon) ile bilirubinin moleküller arası yeniden düzenlenmesini sağlayarak mutant bilirubin izomerlerinin oluşumunu sağlar. Bu izomerler daha polar yapıdadırlar, suda çözünebilirler ve konjugasyona ihtiyaç duymadan safra ve idrar ile atılabilirler.³

Bilirubinin uzaklaştırılması amacıyla uygulanan fototerapide 460 ± 10 nm ışık dalga boyunda en yüksek verimlilik sağlanır.⁴ 450 nm dalga boyundaki mavi fotonlar bilirubin tarafından en fazla absorbe edilen fotonlardır. Gün ışığının dalga boyu 550-600 nm arasında olduğundan etkisi daha azdır.⁵

Oksijen satürasyonu seviyesi; oksijen doygunluğuna ulaşmış hemoglobin miktarını ifade etmek için kullanılır. Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde nabız oksimetre kullanılarak oksijen satürasyonunun sürekli olarak izlenmesi standart bir uygulamadır. Oksijen satürasyonu izlemiyse; hipoksi ilişkili mortalite ve nörolojik bozukluk ve hiperoksi ilişkili pulmoner hasar ve preterm bebeklerde retinopati riski en alt düzeylere indirgenmektedir. Nabız oksimetre, arteriyel kanda oksijenli hemoglobin satürasyonunun izleminde kullanılmakta olup işlem basit ve invaziv olmayan bir uygulamadır. Nabız oksimetre ışık kaynağı ve mikroışlemci olmak üzere iki işlevsel bölümden oluşmaktadır. Non-pulsatil (venöz kan ve doku) ile pulsatil (arteriyel kan) spektrumu ayırma ve dokular tarafından ışık absorpsiyonunun ölçülmesi yoluyla çalışır.⁶ Mikroışlemci, absorbe edilen dalgaların nonpulsatil komponentinde pulsatin oranını temel alarak satürasyonu hesaplar. Nabız oksimetreler teknik olarak 660 nm ve 940 nm olarak ışığın iki dalga boyunu kullanmaktadır ve ayrı ayrı iki dalga boyunda ışık absorbansının değişken komponentini ölçerek sonra bunu sabit komponente bölmektedir. Nabız oksimetre, bu değerlerden satürasyon yüzdesinin hesaplanmasını ve bu farklı ölçümlerin izlenmesini sağlar. Fototerapi ışığı altında ışık absorbansı değişebileceği için nabız oksimetre ile ölçülen satürasyon yüzdesinin de etkilenebileceği düşünülmektedir. Hastada vazodilatasyon, vazokonstriksiyon, hemoglobinopati, hemoliz, hipotansiyon, kalp debisinde azalma, hiperbilirubinemi, vazoaktif

ilaç kullanımı, ortamdaki floresan aydınlatma ve ısı lambaları oksijen satürasyonunun hatalı okunmasına neden olabilmektedir.^{7,8} Fototerapi ilişkili dehidratasyon ve vücut sıcaklığında artış sonucunda da satürasyon ölçümleri değişebilmektedir.⁹

Fototerapi ışığının dalga boyu, nabız oksimetre cihazının kullandığı ışık dalga boylarından farklı olduğu için, nabız oksimetre ile ölçülen oksijen satürasyonu etkileneceği hipotezinden yola çıktığımız bu çalışmada fototerapinin nabız oksimetre ile ölçülen oksijen satürasyonuna etkisini belirlemeyi amaçladık.

Materyal ve Metot

Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde 1 Temmuz 2020 - 1 Temmuz 2021 arasında yatarak tedavi edilen ve fototerapi uygulanan yenidoğan bebekler çalışmaya alındı. Prospektif gözlemsel bir çalışma yapıldı. Oksijen satürasyonunu etkileyecek ek hastalıkları (konjenital kalp hastalığı, kromozomal hastalık, metabolik hastalık, anemi, dolaşım bozukluğu, hipovolemi, hidrops fetalis) olan yenidoğan bebekler çalışmaya dahil edilmedi. Fototerapi verilirken 450 nm dalga boyunda, $30 \mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$ üzerinde ışık yoğunluğunda LED cihazlar kullanıldı. Yenidoğan bebeklerde normal nabız 100-160/dk, hedef oksijen satürasyonu ise %90-94'tür; bu nedenle çalışmada %89 ve daha düşük satürasyon ölçümleri desatürasyon olarak tanımlanmıştır.

Fototerapi sırasında on dakikalık nabız oksimetre ölçümü kayıt altına alınıp, daha sonra nabız oksimetre sensörünün üzeri opak bir göz bant ile kapatıldıktan sonra on dakika da bu şekilde kayıt tekrarlandı. Nabız oksimetre cihazının hafızasına kayıt alınmasının yanında, 10 dakikalık ölçüm süresince araştırmacılardan biri tarafından direkt olarak gözlem de yapılmıştır.

Çalışma grubundaki hastane dosyaları ve hemşire gözlemleri incelenerek her hastaya bir çalışma numarası verildi. Demografik bilgileri kaydedildi.

Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde rutin olarak kullanılan nabız oksimetre cihazlarının cihaza ait hata payı %3-4 olduğundan; fototerapinin satürasyon ölçümü üzerine olan olası düşük etkilerini saptayabilmek için hata payı %2

altında olan bir nabız oksimetre cihazı (Masimo Set Rad 97 Co-oximeter) kullanıldı. İstatistiksel analizlerde IBM SPSS Statistics (V.23; IBM) kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler frekans ve yüzde olarak verildi, gruplar arasında karşılaştırma için Kruskal-Wallis testi, iki grup arasında parametrik olmayan karşılaştırma için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren değişkenler için ortalama; normal dağılmayan değişkenler için ortanca ve çeyrekler arası aralık kullanılarak analiz sonuçları belirtildi. P değerinin <0.05 olması anlamlılık sınırı olarak belirlendi.

Bulgular

Çalışmaya 27-41 haftalar arasında doğan toplam 90 bebek dahil edildi. Demografik özellikleri Tablo I'de belirtildi. Nabız oksimetre sensörünün üzerinin açık ve göz bandı ile kapatılmış halindeki ölçümleri karşılaştırıldığında spO_2 ve nabız ölçümleri arasında bir fark saptanmadı. Sensörün üzeri açıkken ve opak göz bandı ile kapalı iken alınan 10 dakikalık kayıtlarda gözlenen desatürasyon sayısı arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Sensörün üzeri açık tutulduğu durumda desatürasyon süresinin; üzeri opak bant ile kapatıldığında ise $spO_2 > \%94$ olarak ölçülen sürenin yüzdesi daha yüksek saptandı.

Sensörün üzeri açık ve kapalı olacak şekilde fototerapi ışığı altındaki ölçümlerin karşılaştırması Tablo II'de gösterilmiştir.

Tartışma

Nabız oksimetre cihazıyla yapılan ölçümlerde hata oranı %1-2 arasındadır. Bu hatanın nedenleri; probun bağlandığı ekstremitenin

hareketliliği, vücut sıcaklığı değişkenliği, rakım, dolaşım bozukluğu, ortam ışığı olabilir.¹⁰ Yüksek bilirubin seviyeleri ve fototerapi uygulaması, cilt rengini ve ışık geçirgenliğini değiştirerek ölçüm doğruluğunu bozabilir.⁸ Bu çalışmada fototerapinin, hedef satürasyon aralığının dışındaki oksijen satürasyon ölçümlerini etkilediği gösterilmiştir.

Fototerapi sırasında hasta prematüre bebeklerde nabız oksimetresinin doğruluğunun değerlendirildiği benzer bir çalışmada. fototerapi dahil olmak üzere çevresel ışığın, nabız oksimetresi yoluyla elde edilen oksijen doygunluğu ölçümlerini önemli ölçüde etkilemediği gösterilmiştir.¹¹ Çalışma sonuçlarına dayanarak, nabız oksimetrelerinin fototerapi gören yenidoğanlarda güvenilir oksijen satürasyonu ölçümleri sağlayacağı belirtilmiştir. Preterm bebeklerde fototerapinin uyku sırasında kardiyorespiratuar aktivite üzerindeki etkisinin incelendiği bir başka çalışmada ise, fototerapinin, aktif veya sessiz uyku durumlarında oksijen satürasyonu, apne hızı veya periyodik solunum üzerinde anlamlı bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir.¹² Bu çalışmalar fototerapinin yenidoğanlarda oksijen satürasyonu ölçümlerinin doğruluğunu önemli ölçüde etkilemediğini göstermektedir. Benzer şekilde çalışmamızda da; fototerapi altındaki bebeklerdeki 10 dakikalık kayıt sırasındaki ortalama spO_2 ve nabız değerleri, sensörün üzeri açıkken ve opakla kapalıyken benzer bulunmuştur. Ancak çalışmamızda desatürasyon süresinin ($spO_2 < \%90$ olarak ölçülen sürenin) ve $spO_2 > \%94$ olarak ölçülen sürenin yüzdesi sensörün üzerinin açık veya opakla kapatılmış olmasına göre değişkenlik göstermiştir. Ancak

Tablo I. Demografik özellikler.

	Toplam bebek sayısı (n=90)
Erkek cinsiyet. n (%)	61 (%68)
Doğum ağırlığı (gr), ortanca (IQR)	2750 (1320 – 3250)
Gebelik haftası, ortanca (IQR)	36 (32 – 38)
Doğum şekli (sezaryen), n (%)	75 (%83)
5. dakika Apgar skoru, ortanca (IQR)	9 (8-9)
Solunum desteği veya oksijen tedavisi alanlar* n (%)	16 (%18)
Vücut sıcaklığı* (C°) (ortalama $\pm$ SD)	36.8 $\pm$ 0.31

*Nabız oksimetre ile ölçülen oksijen satürasyonu kaydı alındığı sırada

Tablo II. Sensörün üzeri açık ve kapalı olacak şekilde fototerapi ışığı altındaki ölçümlerin karşılaştırması.

	Sensörün üzeri açık	Sensörün üzeri opak göz bandı ile kapalı	p
SpO ₂ (%)	95.21 ± 3.19	96.32 ± 2.26	0.71
Nabız (atım/dk)	137.61 ± 16.73	141.17 ± 18.04	0.64
Desatürasyon sayısı /10 dk	4.1 ± 3.2	5.2 ± 2.8	0.32
spO ₂ < %90 olma süresinin yüzdesi	4.17 ± 0.91	3.06 ± 0.16	0.025
spO ₂ > %94 olma süresinin yüzdesi	62.83 ± 5.27	75.72 ± 13.64	0.019

Desatürasyon olayı spO₂ %90'ın altında olduğu en az 10 saniye süren periyotları kapsamaktadır. Sonuçlar ortalama ± standart sapma şeklinde belirtilmiştir.

bu sonucun preterm ve term bebeklerin farklı gruplara ayrıldığı, solunum sıkıntısı olan bebeklerin dışlandığı homojen deney gruplarında test edilmesi yerinde olacaktır. Zira, yakın zamanda yayınlanan, 96 bebeğin dahil edildiği randomize bir çalışmada; 10 dakika opak örtülü ve 10 dakika opak örtüsüz nabız oksimetre sensörüne alınan bebeklerin hiçbir çıktısında (satürasyon ölçümleri, geçerli veri noktalarının yüzdesi, hedef altında satürasyon süresi yüzdesi) bir fark saptanmamıştır.¹³ Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlarla; hedef altındaki oksijen satürasyon süresi yüzdesinin fototerapiden etkilendiğinin gösterilmesi, daha önceki literatür ile uyumlu olmayan, homojen ve daha geniş katılımlı deney gruplarında incelenmesi önerilen, yeni bir literatür katkısı olarak görülmektedir.

Nabız oksimetre sensörünün üzeri açık tutulduğu durumda desatürasyon süresinin yüzdesinin daha yüksek saptanması; fototerapi sırasında oksimetre sensörünün üzeri kapatılmazsa, yanlış desatürasyon alarm sıklığının artabileceğini düşündürür. Yoğun bakımlarda yanlış alarm sıklığının artması; hemşire ve doktorlarda alarm körleşmesine yol açabileceği için önlenmelidir. Desatürasyon süresinin uzun olması bebeğin daha uzun süreli hipokside kalmasına, hipoksi ilişkili morbidite ve mortalitelere yol açabilir. Desatürasyon alarmlarına dikkat ederek bebeğin hipoksiden korunması hem sağkalım artırıcı hem de morbiditeleri azaltıcı etkisi olacaktır.

Anlık bir ölçüm yerine 10 dakikalık bir kayıt alması spO₂ değerindeki anlık dalgalanmalardan kaynaklı hatanın önlenmesini ve çalışmanın gücünü artırmıştır. Çalışmaya solunum sıkıntısı olan, oksijen desteği alan bebeklerin dahil edilmesi, preterm ve term ayrımı yapılmadan tüm yenidoğan bebeklerin dahil edilmesi çalışmanın en önemli kısıtlılığıdır. Arteriyel

oksijen satürasyon ölçümünün sadece nabız oksimetre ile yapılması, arteriyel kan gazı ölçümünün yapılmaması bir diğer önemli kısıtlılıktır. Nabız oksimetre sensörünün üzeri açıkken ve kapalıyken alınan kayıtların (10 dakika gibi kısa bir zaman farkında olsa bile) tam olarak aynı anda yapılamayışı ise minör bir kısıtlayıcı özelliktir.

Bu çalışmadan çıkarılarak en önemli sonuç, fototerapi ışığı altındaki nabız oksimetre sensörünün algıladığı spO₂ ölçümlerinde; özellikle hedef oksijen satürasyonu aralığındaki (spO₂:%90-94) bebeklerin izlemlerinde önemli bir değişiklik olmazken, alarm limitlerinin dışındaki spO₂ ölçümlerinde hata olabileceğidir. Bu sonuçlara göre; fototerapi altındaki bebeklerde yalancı alarmlara karşı duyarlılığın azalması için nabız oksimetre sensörlerinin üzerinin opak band ile kapatılması önerilir.

Etik Kurul Onayı: Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından GO 18/1085 kayıt numarası ile 18.12.2018 tarihinde onaylanmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Çalışma tasarımı: HTÇ; veri toplama: İİ; veri analizi/yorumlama: İİ; yazı taslağı: İİ; kaynak taraması: İİ; içeriğin eleştirel incelemesi: HTÇ.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek bildirmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Stoll BJ, Kliegman RM. Jaundice and hyperbilirubinemia in the newborn. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. (eds). Nelson Textbook of Pediatrics. (17th ed), Philadelphia: Saunders Company 2003: 592-596.
2. Newman TB, Escobar GJ, Gonzales VM, Armstrong MA, Gardner MN, Folck BF. Frequency of neonatal bilirubin testing and hyperbilirubinemia in a large health maintenance organization. Pediatrics 1999; 104(5 Pt 2): 1198-1203.
3. Anderson NB, Calkins KL. Neonatal indirect hyperbilirubinemia. Neoreviews 2020; 21: e749-e760.
4. Vreman HJ, Wong RJ, Stevenson DK. Phototherapy: current methods and future directions. Semin Perinatol 2004; 28: 326-333.
5. Dağoğlu T, Ovalı F. İndirekt hiperbilirubinemi. Dağoğlu T. (ed). Neonatoloji. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2000; 50: 453-455.
6. Hakemi A, Bender JA. Understanding pulse oximetry, advantages, and limitations. Home Health Care Manag Pract 2005; 17: 416-418.
7. Hinkelbein J, Genzwuerker HV, Fiedler F. Detection of a systolic pressure threshold for reliable readings in pulse oximetry. Resuscitation 2005; 64: 315-319.
8. Hinkelbein J, Genzwuerker HV, Sogl R, Fiedler F. Effect of nail polish on oxygen saturation determined by pulse oximetry in critically ill patients. Resuscitation 2007; 72: 82-91.
9. Shoris I, Gover A, Toropine A, et al. "Light" on phototherapy-complications and strategies for shortening its duration, a review of the literature. Children (Basel) 2023; 10: 1699.
10. Fluck RR Jr, Schroeder C, Frani G, Kropf B, Engbretson B. Does ambient light affect the accuracy of pulse oximetry? Respir Care 2003; 48: 677-680.
11. Zubrow AB, Henderson GW, Imaizumi SO, Pleasure JR. Pulse oximetry in sick premature infants and the effects of phototherapy and radiant warmers on the oxygen saturation readout. Am J Perinatol 1990; 7: 75-78.
12. Bader D, Kugelman A, Blum DE, Riskin A, Tirosh E. Effect of phototherapy on cardiorespiratory activity during sleep in neonates with physiologic jaundice. Isr Med Assoc J 2006; 8: 12-16.
13. Kannan Loganathan P, O'Shea JE, Harikumar C, Brigham JC, Rabi Y, Gupta S. Effect of opaque wraps for pulse oximeter sensors: randomised cross-over trial. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2021; 106: 57-61.

Sigara içen ergenlerde nikotin replasman tedavisine erişimin değerlendirilmesi

Eylem Şerife Kalkan¹, Melis Pehlivan Türk Kızılkın², Orhan Derman³, Sinem Akgül^{3*}

Yenimahalle Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ¹Pediatrici Uzmanı, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, ²Pediatrici Doçenti,

³Pediatrici Profesörü

*İletişim: sinemhusnu@gmail.com

SUMMARY: Şerife Kalkan E, Pehlivan Türk Kızılkın M, Derman O, Akgül S. (Department of Pediatrics, Hacettepe University Faculty of Medicine, Ankara, Türkiye). An evaluation of access to nicotine replacement therapy among adolescent smokers. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2023; 66: 6-12.

To help adolescents quit smoking successfully, a combination of behavioral and pharmacological treatments is recommended. Pharmacological treatment should be tailored to the adolescent's level of nicotine dependence and readiness to quit smoking. Although nicotine replacement therapy (NRT) is covered by the state in Turkey, the treatment is often not available due to lack of supplies. The aim of this study was to evaluate access to treatment of adolescent smokers aged 12-18, who applied to the Smoking Cessation Clinic of Hacettepe University İhsan Doğramacı Children's Hospital Adolescent Health and Diseases Department and were prescribed NRT. Patients' addiction levels were assessed using the Modified Fagerström Tolerance Questionnaire (mFTQ). A total of 34 adolescents were included in the study, 67.6% were male, and the mean age was 16.4 ± 0.9 years. The mean mFTQ score was 4.4 ± 2.2 . Eleven participants were moderately addicted (32.4%), and 5 of them were severely addicted (17.6%). Although NRT was recommended for all moderately and severely addicted patients, only 50% was able to access it due to lack of availability. This study shows the low levels of accessibility to NRT. It is crucial to establish programs that strongly prioritize the management of tobacco use and create a healthcare system that is accessible for youth. Additionally, governments and healthcare systems should be in efforts to increase the availability and affordability of NRT products.

Key words: tobacco, smoking cessation, nicotine replacement therapy, adolescent.

ÖZET: Ergenlerin sigarayı başarıyla bırakmalarına yardımcı olmak için davranışsal ve farmakolojik tedavilerin bir kombinasyonu önerilmektedir. Farmakolojik tedavi ergenin nikotin bağımlılığı düzeyine ve sigarayı bırakmaya hazır olup olmadığına göre düzenlenmelidir. Ülkemizde nikotin replasman tedavisi (NRT) devlet tarafından karşılanırsa da çoğu zaman tedarik sorunu yaşanmasından dolayı tedavi yapılamamaktadır. Çalışmada, Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Ergen Sağlığı Bilim Dalı Sigara Bırakma kliniğine başvuran ve NRT reçete edilen 12-18 yaş arası ergenlerin tedaviye erişimi değerlendirildi. Hastaların bağımlılık düzeylerini değerlendirmek için modifiye Fagerström Nikotin Bağımlılık Testi (mFTQ) kullanıldı. Araştırmaya %67.6'sı erkek, yaş ortalaması 16.4 ± 0.9 yıl olan toplam 34 ergen dahil edildi. Ortalama mFTQ skoru 4.4 ± 2.2 idi. Katılımcıların 11'i orta düzeyde (%32.4), 5'i ise ciddi düzeyde (%17.6) bağımlı bulundu. Orta ve ciddi düzeyde bağımlı ergenlerin tümüne NRT önerilse de tedavinin mevcut olmaması nedeniyle yalnızca %50'si NRT'ye erişebildi. Bu çalışma NRT'ye erişilebilirliğin düşük seviyelerini göstermektedir. Tütün kullanımının yönetimine güçlü bir şekilde öncelik veren programların oluşturulması ve gençlerin erişebileceği bir sağlık sistemi oluşturulması büyük önem taşımaktadır. Ayrıca hükümetler ve sağlık sistemleri, NRT ürünlerinin bulunabilirliğini ve karşılanabilirliğini artırmaya yönelik çaba içerisinde olmalıdır.

Anahtar kelimeler: tütün, sigara bırakma, nikotin replasman tedavisi, ergen.

Tütün kullanımı, küresel çapta önlenabilir hastalık ve ölümün önde gelen nedenlerinden biridir.¹ Ergenlik döneminde tütün kullanmaya başlanması yaşam boyu nikotin bağımlılığına, ciddi sağlık sorunlarına ve ölüme yol açabilir.² Ergenler ve genç yetişkinler nikotin bağımlılığına karşı daha savunmasızdır ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre yetişkin tütün kullanıcıların yaklaşık %90'ı 18 yaşından önce sigaraya başlamaktadır.³ 2023 verilerine göre, lise öğrencilerinin %12.6'sı, ortaokul öğrencilerinin ise %6.6'sı herhangi bir tütün ürünü kullanmaktadır. Bu oran ortaokul öğrencilerinde önceki yıllara kıyasla giderek artış göstermektedir.⁴ Türkiye İstatistik Kurumu'nun (TÜİK) 2023 verilerine göre her gün tütün mamulü kullanan ergen ve genç yetişkin bireylerin oranı %19.3 saptanmıştır (erkeklerde %29,0, kadınlarda ise %9)⁵, bu oranın özellikle kız ergenlerdeki artışı dikkat çekmektedir.

Sigara içmek tütün kullanımının en yaygın yöntemi olmayı sürdürürken, aromalı purolar, nargile ve elektronik dağıtım cihazları gibi diğer formlar da son yıllarda genç tüketiciler için giderek daha çekici hale gelmiştir.⁶ Özellikle e-sigara kullanımı son yıllarda gençler arasında giderek popülerleşmekte ve kullanım sıklığı artmaktadır.⁴

Çocuk doktorları çocuklar, ergenler ve ailelerde tütün kullanımı ve tütün maruziyetinin ele alınmasında kritik bir rol oynamaktadır. Bu nedenle, ailelerle yapılan her görüşmede tütünün ikincil etkileri açısından ev içinde tütün kullanılıp kullanılmadığı sorgulanmalı ve ergenlerle yapılan her görüşmede tütün kullanımı taranmalıdır. Tütün ürünü kullanan gençlere danışmanlık verilerek, gençler tütün bırakma tedavisinin sağlandığı bir kliniğe yönlendirilmelidir.⁷ Ergenlerin sigarayı başarıyla bırakmalarına yardımcı olmak için davranış değişikliğinin teşvik edilmesi ile farmakolojik tedavilerin birlikte uygulanması önerilmektedir.⁴ Farmakolojik tedavi ergenin nikotin bağımlılığı düzeyine ve sigarayı bırakmaya hazır olup olmadığına göre düzenlenmelidir. Amerikan Pediatri Akademisi (APA), orta veya şiddetli nikotin bağımlılığı olan ve sigarayı bırakma motivasyonu olan gençler için endikasyon dışı nikotin replasman tedavisini (NRT) önermektedir.⁷ Nikotin replasman tedavisinde en sık tercih edilen tedavi nikotin transdermal

bantlarıdır. Bununla birlikte yine nikotin içeren nikotin sakızları ve pastilleri kullanılmakta olup bu tedaviler tek başına önerilebildiği gibi nikotin bandı önerilen hastalarda tedaviyi desteklemek için de kullanılabilir. Nikotin replasman tedavisinin sigara bırakma olasılığını %50-60 oranında arttırdığı gösterilmiştir.⁸

Ülkemizde NRT devlet tarafından karşılanırsa da çoğu zaman ürünlerin tedariki konusunda yaşanan ürün yetersizliğinden dolayı tedavi yapılamamaktadır. Bu çalışmanın amacı NRT reçete edilen gençlerin tedaviye erişimini değerlendirmektir.

Materyal ve Metot

Çalışmaya Aralık 2022 - Mart 2024 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Ergen Sağlığı Bilim Dalı Sigara Bırakma Kliniğine başvuran 12-18 yaş arası 34 ergen dahil edildi. Tüm ergenlere ayrıntılı psikososyal değerlendirme yapıldıktan sonra detaylı sigara içme öyküsü alınarak veriler kaydedildi. Bağımlılık düzeyinden bağımsız olarak katılımcıların hepsine motivasyonel görüşme yapıldı. Sigara bırakma isteği olan ergenler sigara bırakma günü belirlenerek iki hafta sonra kontrole çağrıldı.

Nikotin Bağımlılığının Değerlendirilmesi

Hastaların nikotin bağımlılığının değerlendirilmesinde Modifiye Fagerström Nikotin Bağımlılık Testi (mFTQ) ve Hooked on Nicotine Checklist (HONC) kullanıldı. Modifiye Fagerström Nikotin Bağımlılık Testi, sigara tüketiminin miktarını, kullanım zorunluluğunu ve bağımlılığını değerlendiren yedi madde içeren anketten oluşmaktadır. Testte, günde kaç sigara içtiği, dumanı içine çekip çekmediği, sabah uyandıktan ne kadar süre sonra ilk sigarasını içtiği, günün hangi sigarasından vazgeçmenin daha zor olduğu, sigara içmenin yasak olduğu bir yerde yasağa uymakta ne kadar zorlandığı, yatmayı gerektirecek kadar hasta olduğu zamanlarda sigara içip içmediği ve günün ilk 2 saatinde içtiği sigara sayısının günün geri kalanından daha fazla olup olmadığı soruları yer almaktadır. Toplam skor ne kadar yüksek olursa, hastanın nikotine fiziksel bağımlılığı o kadar yoğun olur. 0-2 arası puan hafif bağımlılık, 3-5 arası puan orta bağımlılık, 6-9 arası puan şiddetli bağımlılığı göstermektedir.^{9,10}

Çalışmamızda nikotin bağımlılığını ölçmede kullandığımız diğer ölçek olan HONC, bir ergenin tütün kullanımı konusunda tam özerkliğini kaybettiği noktayı tanımlamak için tasarlanmış 10 maddelik bir ölçektir. Herhangi bir HONC maddesine olumlu bir cevap, özerklik kaybına ve bağımlılığın başlangıcına işaret eder. Olumlu yanıtların sayısı arttıkça bağımlılık derecesi artmaktadır; ölçekten 0 puan alınması özerklik kaybı olmadığını gösterirken, 10 puan tam özerklik kaybı anlamına gelmektedir.^{11,12}

Duygudurum ve Kaygı Seviyelerinin Değerlendirilmesi

Tüm hastalara duygudurumlarını değerlendirmek için Hasta Sağlığı Anketi-9 (PHQ-9) uygulandı. Depresyon için bir tarama aracı olmasının yanında depresyon şiddetini ve tedaviye yanıtı izlemek için kullanılan PHQ-9, risk altındaki popülasyonlarda depresyonun geçici bir teşhisini yapmak için kullanılabilir. ¹³ Bu ölçekteki her soru 0-3 arasında puanlanmaktadır; toplam puan 5-9 arasında ise hafif düzeyde, 10-14 arasında ise orta düzeyde, 15-19 puan arasında ise ciddi düzeyde depresyon ile ilişkili bulunmaktadır. Testin Türkçe geçerlik ve güvenilirliği 2016 yılında Sarı ve arkadaşları tarafından yapılmıştır ve Türkçe formunun geçerli ve güvenilir olduğu saptanmıştır.¹⁴

Durumluk ve Sürekli Kaygı Envanterleri ile tüm hastaların kaygı seviyeleri değerlendirilmiştir. Bu ölçekler insanların genel olarak ve belirli bir anda nasıl hissettiklerini belirtmelerini isteyen sorulardan oluşmaktadır. Her soru 0-4 arası puan alan bir ölçekte derecelendirilmektedir ve her iki ölçek toplamı ayrı ayrı 20-80 puan arasında değişmektedir. Skorlamada 20-37 puan arası düşük kaygı, 38-44 puan arası orta derecede kaygı, 45-80 puan arası yüksek kaygı ile ilişkilendirilmiştir. Orijinal formların güvenilirliği, Spielberger ve arkadaşları¹⁵ tarafından oluşturulmuştur, Öner¹⁶ tarafından envanterin Türkçeye uyarlanması ve standardizasyonu yapıldıktan sonra, envanter genç ve yetişkin Türk gruplarını içeren araştırmalarda kullanılmıştır.

Nikotin Replasman Tedavisi

Modifiye Fagerström Nikotin Bağımlılık Testi'ne göre orta ve şiddetli nikotin bağımlılığı tespit edilen tüm ergenlere NRT önerildi. Tedavi

önerilen hastalara Tütün Bağımlılığı Tedavisi ve İzlem Sistemi (TUBATİS) üzerinden nikotin bandı reçete edildi ve ergenler temin için gerekli merkeze yönlendirildi. Nikotin replasman tedavisi önerilen hasta sayısı not edilerek tedaviye erişimleri değerlendirildi.

Sağlık Bakanlığı tarafından onaylı nikotin bantları piyasada 10 mg, 15 mg ve 25 mg dozlarında bulunmaktadır (Amerikan Pediatri Akademisi'nin önerdiği resmi dozlar 7 mg, 14 mg ve 21 mg'dır). Bu bantlar temiz cilt üzerine yapıştırılır ve her 24 saatte bir çıkarılarak yenisi takılır. Her yenilemede vücudun farklı -kılız- bölgesine yapıştırılması cilt tahrişini önlemek açısından önemlidir. 6 hafta yüksek doz kullandıktan sonra 2 haftada bir doz azaltarak tedavinin 10 haftaya tamamlanması önerilmektedir.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel incelemeler için IBM SPSS (v25.0) paket programı kullanıldı. Verilerin istatistiksel analizinde, sürekli değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma kullanılırken, nominal değişkenler için vaka sayısı ve yüzde (%) kullanıldı. Cinsiyetler arası karşılaştırmada normal dağılım gösteren verilerde bağımsız örneklem t testi, normal dağılım göstermeyen verilerde Mann-Whitney U testi kullanıldı. İstatistiksel olarak $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Araştırmaya alınan ergenlerin 23'ü (%67.6) erkek, yaş ortalaması 16.5 ± 1.0 yıldır. Kızlarda ortalama yaş 16.5 ± 1.3 iken, erkeklerde 16.5 ± 0.9 olarak bulundu. Ortalama sigaraya başlama yaşı 13.7 ± 1.8 idi. Kızlarda sigaraya başlama yaşı ortalama 13.9 ± 2.0 , erkeklerde ortalama 13.6 ± 1.8 bulundu. Sigaraya başlama yaşları arasında her iki cinsiyette anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.888$). Tütün ürünü olarak 33'ü sigara (%97.0), 6'sı nargile (%17.6), 5'i elle sarma tütünü (%14.7) ve 3'ü e-sigara (%8.8) kullanıyordu. Ortalama mFTQ skoru 4.4 ± 2.2 ve HONC'ye verilen olumlu yanıtların ortalaması 7.0 ± 2.9 olarak bulundu. Kızlarda mFTQ skoru ortalama 5.9 ± 1.5 , erkeklerde ortalama 3.7 ± 2.2 bulundu. Her iki cinsiyet arasında mFTQ skorları arasında anlamlı farklılık saptandı ($p=0.009$). Hafif düzeyde bağımlı ergenlerde ortalama mFTQ skoru 1.9 ± 0.3 , orta düzeyde bağımlı ergenlerde $5.7 \pm$

0.7 ve ciddi düzeyde bağımlı ergenlerde 8.8 ± 0.5 olarak bulundu. Katılımcılara uygulanan PHQ-9 ölçek puanları kızlarda ortalama 16.4 ± 5.5 ve erkeklerde 10.6 ± 7.0 olarak bulundu ve anlamlı farklılık saptandı ($p=0.034$). Diğer ölçek puanlarında anlamlı farklılık saptanmadı (HONC, Durumluk Kaygı Envanteri ve Sürekli Kaygı Envanteri için sırasıyla $p=0.151$, $p=0.873$, $p=0.546$). Katılımcılara uygulanan mFTQ, PHQ-9, Durumluk ve Sürekli Kaygı Envanterlerinin skorları ve mFTQ skorlarının farklı düzeyde bağımlı ergenlerdeki ortalamaları Tablo I'de verilmiştir. Katılımcıların 11'i orta düzeyde (%32.4), 5'i ise ciddi düzeyde (%14.7) bağımlı bulundu. Orta ve ciddi düzeyde bağımlı ergenlerin tümü için NRT önerilse de tedavinin mevcut olmaması nedeniyle yalnızca 8 hasta (%50) NRT'ye erişebildi, kalan hastalar için tedavi başlanamadı.

Tartışma

Çalışmanın en önemli sonucu orta ve ciddi düzeyde bağımlı ergenlerin tümüne NRT önerilmesine rağmen, tedaviye erişim eksikliği nedeniyle yalnızca %50'sinin NRT'ye ulaşabilmesidir. Bu çalışma, NRT erişilebilirliğinin düşük seviyelerini göstermektedir. Kendi polikliniğimizde

erişilebilirliğin düşük olmasının nedeni ülkemizdeki tedarik sorunu olmuştur ancak birçok farklı engel bulunmaktadır. Çalışmalara bakıldığında, hekimlerin NRT reçete etmedeki çekimserlikleri, reçetelere devlet tarafından yeterli veya hiç ödenek verilmemesi ve buna bağlı olarak hastaların maddi olanaksızlık nedeniyle tedaviyi alamamaları, sistemde tedavinin mevcut olmaması gibi nedenler hastaların tedaviye erişimlerinin önündeki en önemli engelleri oluşturmaktadır.^{17,18} En sık çekimserlikler psikiyatrik hasta grubu ve ergenlere yapılan reçetelemelerde görülmektedir. Nikotin replasman tedavisine ilişkin yanlış kanıları ortadan kaldırmak, hekimler arasında reçetelemeye yönelik farkındalığı ve buna yönelik eğitimleri artırmak ile ilk basamakta hastaların tedaviye erişiminde önemli bir gelişme sağlanacağı düşünülmektedir.¹⁸ Ülkemizde Sigara Bırakma Polikliniği hizmeti veren merkezlerde hekimler NRT reçete etmek için sertifika alabilmektedirler. Reçeteleme sistemiyle ilgili herhangi bir aksaklık rapor edilmemiş olsa da reçete yazılmış hastaların tedaviye erişimindeki zorluklar dikkati çekmektedir. Bizim çalışmamızda da benzer sonuçlara ulaşılmıştır.

Çalışmamızda saptandığı gibi dünya genelinde

Tablo I. Sigara içen ergenlerin yaş, sigaraya başlama yaşı ve ergenlere uygulanan ölçek puanları.

	Puanlar (Ort $\pm$ SS)			P	
	Kız	Erkek	Toplam		
Yaş (yıl)	16.5 ± 1.3	16.5 ± 0.9	16.5 ± 1.0	0.888	t
Sigaraya başlama yaşı (yıl)	13.9 ± 2.0	13.6 ± 1.8	13.7 ± 1.8	0.611	m
mFTQ	5.8 ± 3.0	3.3 ± 2.1	4.4 ± 2.2	0.009	m
Hafif düzeyde bağımlı			1.9 ± 0.3		
Orta düzeyde bağımlı			5.7 ± 0.7		
Ciddi düzeyde bağımlı			8.8 ± 0.5		
HONC	8.1 ± 2.7	6.5 ± 2.9	7.0 ± 2.9	0.151	m
PHQ-9	16.4 ± 5.5	10.6 ± 7.0	12.4 ± 7.0	0.034	t
Durumluk Kaygı Envanteri	42.4 ± 9.5	43.1 ± 12.1	43.0 ± 11.3	0.873	m
Sürekli Kaygı Envanteri	48.1 ± 8.3	46.3 ± 7.6	46.8 ± 7.8	0.546	t

t: Bağımsız örneklem t testi, m: Mann-Whitney U testi

Ort $\pm$ SS: Ortalama $\pm$ Standart Sapma, mFTQ: Modifiye Fagerström Nikotin Bağımlılık Testi, HONC: Hooked on Nicotine Checklist, PHQ-9: Hasta Sağlık Anketi-9

de ergenler ve genç yetişkinler arasında en sık kullanılan tütün ürününün sigara olduğu bilinmektedir. 18-24 yaş arası genç yetişkinler arasında e-sigara kullanım oranları, diğer yetişkin yaş gruplarına göre daha yüksektir; Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri (CDC) verileri, genç yetişkinlerin %9.3'ünün e-sigara kullandığını göstermektedir.¹⁹ E-sigara kullanımının gençler arasındaki artış hızı dikkat çekmekle beraber diğer tütün ürünlerinin kullanım sıklığı ülkeler arasında belirgin farklılıklar gösterebilmektedir. Ergenler arasında son bir ay içerisinde nargile içme oranlarına bakıldığında Amerikalı gençlerde %2.6 iken Rus gençlerde %9.4 bulunmuştur.^{20,21} Çalışmamızda nargile ikinci en sık tüketilen tütün ürünüdür. Ülkeler arasındaki farklılıklar gibi çalışmamızda bu oranın yüksek olması kültürel durumlarla açıklanabilir.

Verilere bakıldığında, sigara ve diğer tütün ürünlerine başlangıç yaşı değişmemekle birlikte, e-sigaraya başlama yaşında düşüş görülmüştür. Aynı zamanda gençler arasında tüm tütün ürünlerinde kullanım yoğunluğunda ve bağımlılıkta artış dikkati çekmektedir. Özellikle uyandıktan sonraki ilk beş dakikada ilk tütün olarak e-sigara kullanılması ve günlük ortalama tüketilen e-sigara sayısında belirgin artış izlenmektedir.²² Çalışmamızda yer alan mFTQ ölçeğinin soruları içerisinde yer alan uyandıktan sonra ilk içilen sigara zamanının ve günlük tüketilen sigara sayısının bağımlılıkla güçlü bağlantısının olduğu bilinmektedir. Çalışmamızdaki ergenlerin verilerine bakıldığında genel olarak orta düzeyde nikotin bağımlılığı saptanmıştır.

Çalışmamızdaki verilere bakıldığında kliniğimize sigara içme şikayetiyle başvuran ergenlerde orta şiddette depresyon ön görülürken, orta-yüksek seviyelerde kaygılı oldukları saptanmıştır. Çalışmalarda, genellikle ruh sağlığı hastalığı olan kişilerin sigara içmeye daha genç yaşta başladıkları ve genel nüfusa göre nikotine daha bağımlı olduğu görülmüştür. Khaled ve arkadaşları²³ depresyondaki ergenlerin stres altında sigara içme risklerinin arttığını gözlemlerken benzer şekilde McKenzie ve arkadaşları²⁴ depresyon ve kaygı düzeyi yüksek ergenlerin nikotin bağımlılığı riskinin iki kat arttığını göstermişlerdir. Redner ve arkadaşlarının²⁵ yaptığı çalışmada ise majör depresif bozukluk, ergenler ve yetişkinler

arasında sigara içme riskinin artmasıyla ilişkili bulunurken dumanlı tütün ürünleri kullanımında böyle bir ilişki bulunmamıştır. Bir başka çalışmada, başlangıçta depresif belirtileri olan ergenlerin e-sigara kullanma eğiliminde artış görülmüş, fakat başlangıçta e-sigara kullanan ergenlerde depresif belirtilerde anlamlı artış gözlemlenmemiştir.²⁶ Çalışmamız yapılan çalışmalarla benzer olduğunu göstermektedir.

Bebekleri, çocukları, ergenleri ve genç yetişkinleri tütünden korumaya yönelik kamu politikası eylemlerinin, zararın azaltılmasında etkili olduğu kanıtlanmıştır. Etkili halk sağlığı yaklaşımlarının tütünün çocuklara ve ergenlere verdiği zararın azaltılması için sigaranın yanında diğer tütün ürünlerini, özellikle e-sigara ve yeni ortaya çıkan tütün ve nikotin ürünlerini kapsayacak şekilde genişletilmesi gerekmektedir.¹

Çalışmanın bazı sınırlılıkları mevcuttur. Çalışmada sadece 34 ergenin yer alması, sonuçların genelleştirilebilirliğini sınırlayabilir. Aynı zamanda çalışma sadece Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi'nde yapılmıştır, bu da diğer bölgelerdeki durumların ve uygulamaların göz ardı edilmesine yol açabilir. Türkiye'nin farklı bölgelerini kapsayacak daha geniş bir örneklemle çalışma tekrarlanmalıdır. Çalışmanın kesitsel olması ve bırakma oranlarına NRT kullanımının etkisinin değerlendirilememiş olması, nedensellik ilişkilerinin kurulmasını zorlaştırabilir. Boylamsal bir tasarım daha ayrıntılı bilgi sağlayabilir. Son olarak, nikotin bağımlılığı ve tedaviye erişim gibi ölçümlerin öz bildirime toplanması, yanlışlık riskini artırabilir.

Amerikan Pediatri Akademisi, tütün kullanımı hakkında soru sormak, bırakma konusunda tavsiyelerde bulunmak, bırakma konusundaki ilgiyi değerlendirmek, bırakma danışmanlığına yardımcı olmak, farmakoterapi gibi önlemleri içeren herhangi bir sağlık ziyareti bağlamında tütün kullanımı tedavisinin yapılmasını ve düzenli takibin sağlanmasını önermektedir.²⁷⁻²⁹ Tütün kullanımı, önemli bir küresel ergen sağlığı sorunu olması nedeniyle tütün kullanımının yönetimine güçlü bir şekilde öncelik veren programların oluşturulması ve gençlerin erişebileceği bir sağlık sistemi geliştirilmesi büyük önem taşımaktadır. Bu amaçla, 18 yaş altı sigara bırakma polikliniklerinin açılmasının teşvik edilmesi ve sayılarının artırılması büyük önem taşımaktadır. Bununla beraber, NRT

satın alınabiliyor olsa da düşük gelir grupları için maliyet önemli bir engel oluşturmaktadır. Bu nedenle, hükümetler ve sağlık sistemleri, NRT ürünlerinin bulunabilirliğini ve karşılanabilirliğini artırmaya yönelik çaba içerisinde olmalıdır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Çalışma tasarımı: SA; veri toplama: EŞK; veri analizi/yorumlama: MPK; EŞK; yazı taslağı: EŞK; kaynak taraması: SA, EŞK; içeriğin eleştirel incelemesi: EŞK, SA, MPK, OD.

Etik Kurul: Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından GO 23/480 kayıt numarası ile 25.07.2023 tarihinde onaylanmıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek bildirmemişlerdir.

KAYNAKLAR

- Jenssen BP, Walley SC, Boykan R, Little Caldwell A, Camenga D; Section on Nicotine and Tobacco Prevention and Treatment, Committee on Substance Use and Prevention; Section on Nicotine and Tobacco Prevention and Treatment, Committee on Substance Use and Prevention. Protecting children and adolescents from tobacco and nicotine. *Pediatrics* 2023; 151: e2023061806.
- Alexander A, Honan R, Molina A, Rahman AF, Walley SC. Tobacco screening and use in hospitalized adolescents at a Children's Hospital. *Hosp Pediatr* 2021; 11: 605-612.
- The Health Consequences of Smoking-50 Years of Progress: A Report of the Surgeon General. Atlanta, (GA): Centers for Disease Control and Prevention (US), 2014.
- Leone FT, Evers-Casey S. Tobacco use disorder. *Med Clin North Am* 2022; 106: 99-112.
- Türkiye İstatistik Kurumu. Türkiye Sağlık Araştırması, 2022. Erişim adresi: <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Türkiye-Saglik-Arastirmasi-2022-49747> (Erişim tarihi 18 Aralık 2024).
- Birdsey J, Cornelius M, Jamal A, et al. Tobacco product use among US middle and high school students- National Youth Tobacco Survey, 2023. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2023; 72: 1173-1182.
- American Academy of Pediatrics. Tobacco Control and Prevention. Erişim adresi: <https://www.aap.org/en/patient-care/tobacco-control-and-prevention/> (Erişim tarihi 18 Aralık 2024).
- Hartmann-Boyce J, Chepkin SC, Ye W, Bullen C, Lancaster T. Nicotine replacement therapy versus control for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 5: CD000146.
- Prokhorov AV, Hudmon KS, de Moor CA, Kelder SH, Conroy JL, Ordway N. Nicotine dependence, withdrawal symptoms, and adolescents' readiness to quit smoking. *Nicotine Tob Res* 2001; 3: 151-155.
- Prokhorov AV, Pallonen UE, Fava JL, Ding L, Niaura R. Measuring nicotine dependence among high-risk adolescent smokers. *Addict Behav* 1996; 21: 117-127.
- Carpenter MJ, Baker NL, Gray KM, Upadhyaya HP. Assessment of nicotine dependence among adolescent and young adult smokers: a comparison of measures. *Addict Behav* 2010; 35: 977-982.
- DiFranza JR, Savageau JA, Fletcher K, et al. Measuring the loss of autonomy over nicotine use in adolescents: the DANDY (Development and Assessment of Nicotine Dependence in Youths) study. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002; 156: 397-403.
- Cameron IM, Crawford JR, Lawton K, Reid IC. Psychometric comparison of PHQ-9 and HADS for measuring depression severity in primary care. *Br J Gen Pract* 2008; 58: 32-36.
- Sarı YE, Kokoglu B, Balçioğlu H, Bilge U, Çolak E, Ünlüoğlu İ. Turkish reliability of the patient health questionnaire-9. *Bio Res India* 2016; 27: S460-S462.
- Spielberger CD, Edwards CD. State-trait anxiety inventory for children: STAIC: How I feel questionnaire: Professional manual. Mind Garden, California: 1973.
- Öner N. Durumluluk ve Sürekli Kaygı Envanterinin Türk Toplumunda Geçerliliği. Yayınlanmamış Doçentlik Tezi, Ankara: Hacettepe Üniversitesi, Psikoloji Bölümü, 1977.
- Kotz D, Batra A, Kastaun S. Smoking cessation attempts and common strategies employed. A Germany-wide representative survey conducted in 19 waves from 2016 to 2019 (the DEBRA study) and analyzed by socioeconomic status. *Dtsch Arztebl Int* 2020; 117: 7-13.
- Arundel CE, Peckham E, Bailey D, Crosland S, Heron P, Gilbody S. Challenges and solutions to nicotine replacement therapy access: observations from SCIMITAR. *BJPsych Open* 2020; 6: e120.
- Cornelius ME. Tobacco product use among adults— United States, 2019. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69: 1736-1742.
- Amrock SM, Gordon T, Zelikoff JT, Weitzman M. Hookah use among adolescents in the United States: results of a national survey. *Nicotine Tob Res* 2014; 16: 231-237.
- Galimov A, El Shahawy O, Unger JB, Masagutov R, Sussman S. Hookah Use among Russian adolescents: prevalence and correlates. *Addict Behav* 2019; 90: 258-264.
- Glantz S, Jeffers A, Winickoff JP. Nicotine addiction and intensity of e-cigarette use by adolescents in the US, 2014 to 2021. *JAMA Netw Open* 2022; 5: e2240671.
- Khaled SM, Bulloch AG, Williams JV, Lavorato DH, Patten SB. Major depression is a risk factor for shorter time to first cigarette irrespective of the number of cigarettes smoked per day: evidence from a National Population Health Survey. *Nicotine Tob Res* 2011; 13: 1059-1067.

24. McKenzie M, Olsson CA, Jorm AF, Romaniuk H, Patton GC. Association of adolescent symptoms of depression and anxiety with daily smoking and nicotine dependence in young adulthood: findings from a 10-year longitudinal study. *Addiction* 2010; 105: 1652-1659.
25. Redner R, White TJ, Harder VS, Higgins ST. Examining vulnerability to smokeless tobacco use among adolescents and adults meeting diagnostic criteria for major depressive disorder. *Exp Clin Psychopharmacol* 2014; 22: 316-322.
26. Moustafa AF, Testa S, Rodriguez D, Pianin S, Audrain-McGovern J. Adolescent depression symptoms and e-cigarette progression. *Drug Alcohol Depend* 2021; 228: 109072.
27. A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence: 2008 update: a US public health service report. Clinical Practice Guideline Treating Tobacco Use and Dependence 2008 Update Panel, Liaisons, and Staff. *Am J Prev Med* 2008; 35: 158-176.
28. Farber HJ, Groner J, Walley S, Nelson K; Section on Tobacco Control. Protecting children from tobacco, nicotine, and tobacco smoke. *Pediatrics* 2015; 136: e1439-e1467.
29. Walley SC, Mussman GM, Lossius M, et al. Implementing parental tobacco dependence treatment within bronchiolitis QI collaboratives. *Pediatrics* 2018; 141: e20173072.

Çocukluk çağında Kaposi sarkomu: Tek merkez deneyimi

Hilal Susam Şen^{1*}, Nilgün Kurucu², Tezer Kutluk², Burça Aydın², Diclehan Orhan³, Bilgehan Yalçın², Ali Varan²

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, ¹Pediatric Doçenti, ²Pediatric Profesörü, ³Patoloji Profesörü

*İletişim: hilalsusam@hotmail.com

SUMMARY: Susam Şen H, Kurucu N, Kutluk T, Aydın B, Orhan D, Yalçın B, Varan B. (Department of Pediatrics, Hacettepe University Faculty of Medicine, Ankara, Türkiye). Kaposi's sarcoma in childhood: a single-center experience. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2023; 66: 13-17.

Kaposi sarcoma (KS) is a rare soft tissue tumor. The objective of this study was to report our institutional experience with KS over a 30-year period. From 1990 to 2024, nine children with KS were evaluated. There were 4 males, 5 females. Median age was 10 (3–16) years. Presentation symptoms were nodules and plaques on the skin in 6 patients, and on gingiva in one. One patient was admitted with cervical lymphadenopathy. One patient had fever and hepatosplenomegaly in addition to multiple lymphadenopathies. Post-transplant and classical KS were determined in four cases each, and endemic form was determined in one. Only surgery was performed in 2 patients, post-surgery immunosuppressive therapy dose reduction, interferon alpha and chemotherapy treatments were given to the other patients. Five-year overall and event free survival rates were 83.5% and 35.6%. There is no established consensus on treatment of KS in children. Although recurrence was frequent overall survival rate was high in our series. We emphasize that no patient died due to KS in our series. Kaposi sarcoma is a chronic but manageable disease in children.

Key words: childhood, Kaposi sarcoma, soft tissue tumor.

ÖZET: Kaposi sarkomu (KS) nadir görülen bir yumuşak doku tümörüdür. Bu çalışmada 30 yıllık bir süre boyunca KS ile ilgili merkezimizin deneyimini bildirmeyi amaçladık. 1990'dan 2024'ye kadar KS tanılı dokuz çocuk değerlendirildi. Çalışmaya 4 erkek 5 kız hasta dahil edildi. Ortanca yaş 10 yıl idi (3-16). Başvuru semptomları hastaların 6'sında ciltte nodül ve plaklar, birinde ise dişeti lezyonu idi. Bir hasta servikal lenfadenopati ile başvurdu. Bir hastada multipl lenfadenopatilere ek olarak ateş ve hepatosplenomegali vardı. Dört hastada post-transplant, dördünde klasik KS ve birinde ise endemik tip KS mevcuttu. İki hastaya sadece cerrahi uygulandı, diğer hastalara cerrahi sonrası immün süpresan tedavi doz azaltımı, interferon alfa ve kemoterapi tedavileri verildi. Beş yıllık genel ve olaysız sağkalım hızları sırasıyla %83.5 ve %35,6 idi. Çocuklarda KS tedavisi konusunda yerleşik bir fikir birliği yoktur. Bu hastalarda nüksler sık görülmekle birlikte genel sağkalım hızı yüksek bulunmuştur. Serimizde hiçbir hastanın KS nedeniyle ölüm bildirilmemiştir. Kaposi sarkomu çocuklarda kronik seyirli olmakla birlikte yönetilebilen bir hastalıktır.

Anahtar kelimeler: çocukluk çağı, Kaposi sarkomu, yumuşak doku tümörü.

Kaposi sarkomu (KS), çocukluk çağında nadir görülen, insan herpes virüsü (HHV)-8 ile ilişkili, bir yumuşak doku tümörüdür.¹ Klinik olarak yavaş seyirli cilt lezyonları görülür, viseral organ ve lenf nodu tutulumu eşlik edebilir. Onkojenik virüslerden olan HHV8 ve HIV'nin KS patogenezinde ilişkisi bildirilmiştir.

Onkojenik virüsler, insan hücrelerinin DNA veya RNA'sına entegre olarak normal hücre fonksiyonlarını bozarak kansere neden olabilen mikroorganizmalardır. Bu etkiyi genellikle hücre proliferasyonunu arttırarak veya hücrelerin genetic materyalini değiştirerek yaparlar.² Klinikopatolojik olarak klasik (sporadik),

endemik (Afrika tipi), HIV ile ilişkili ve iyatrojenik (transplantasyonla ilişkili) KS olmak üzere dört alt gruba ayrılır.³ Akdeniz ve Doğu Avrupa kökenli yaşlı erkeklerde görülen klasik form, alt ekstremitelerde deri lezyonları ile ortaya çıkar. İnsidansı Amerika Birleşik Devletlerinde yıllık 100000 kişide 0.2'dir.³ Endemik form genellikle Afrika'daki çocuklarda görülür ve yaygın lenf nodu tutulumu vardır. Endemik bölgelerde yıllık insidans 1000 kişide 6'nın üzerindedir.⁴ HIV ile ilişkili form ve iyatrojenik form immünsüpresif hastalarda görülür. Hem sporadik hem de immünsuprese hastalarda görülen KS formları neoplastik hücrelerde HHV-8 genomunun varlığıyla ilişkilidir. En sık mor, mavi, kırmızı veya koyu kahverengi, siyah makül, papül, plak ve nodüller deri lezyonları ve özellikle alt ekstremitelerde eşlik eden lenfödem görülür. Solit organ transplantasyon alıcılarında normal popülasyona göre 200 kat artmış sıklık görülür.⁵

Tedavide izole yüzeysel cilt lezyonları için cerrahi/kriyoterapi tercih edilir, visceral ve mukozal tutulumu olan hastalarda sistemik tedavi düşünülebilir.³ Sistemik tedavide antrasiklinler, vinka alkaloidleri, bleomisin, oral etoposid, gemsitabin, interferon alfa ve steroid tedavisi kullanılabilir.⁶ HIV ve transplantasyon ilişkili formlarda alta yatan immün yetmezliğin tedavisi ve immünsupresan tedavi kullanan hastalarda immünsupresan tedavinin kesilmesi ile lezyonların gerilediği bildirilmiştir.⁷ Bu çalışmada bölümümüzde 34 yıllık sürede takip edilen KS hastalarının özelliklerinin sunulması amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot

Hacettepe Üniversitesi Pediatrik Onkoloji Bölümüne 1990 ile 2024 yılları arasında rabdomyosarkom dışı yumuşak doku sarkomu (nRMS-STs) tanısı olan 386 çocuk hasta geriye dönük incelendi. Bu hastalar arasında KS tanılı dokuz çocuk (%2.3) çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaş ve cinsiyeti, tümörün yerleşimi, yaygınlığı ve alt tipi, uygulanan tedaviler ve sağkalım hızları kaydedildi. Literatürde bildirildiği gibi cilt lezyonlarının sayısına göre 10'dan az sayıda ise sınırlı/hafif KS ve 10-19 arası lezyon varsa orta grupta tanımlandı.⁸

Tanımlayıcı değerler olarak kategorik verilerde frekans ve yüzde; sürekli verilerde aritmetik

ortalama±standart sapma değerleri verildi. Sağkalım analizlerinde Kaplan-Meier yöntemi kullanıldı. Genel sağkalım; hastanın başvuru zamanından itibaren herhangi bir sebepten dolayı ölümüne kadar veya yaşayan hastalarda son görüldüğü tarihe kadar geçen süre olarak belirlendi. Olaysız sağkalım; hastanın başvuru zamanından itibaren tedavi başarısızlığı, hastalık nüksüne kadar geçen süre, tedavi başarısızlığı veya nüks olmayan hastalarda son görüldüğü tarihe kadar geçen süre değerlendirildi. Çalışma Hacettepe Üniversitesi Etik Kurulu tarafından onaylandı (Karar no: 2024/20-30).

Bulgular

Dokuz hastadan beşi kız dördü erkek olup ortalama yaş 10 yıl (3-16 yıl) bulundu. Semptomların başlangıcından tanıya kadar geçen ortalama süre 2 (1-6) aydı. Başvuru semptomu dokuz hastanın altısında ciltte ve bir hastada diş etinde yerleşimli kırmızı ile morumsu nodüller ve plaklar şeklindeydi. Cilt lezyonları iki hastada soliter, bir hastada sınırlı ve üç hastada yaygındı. Lezyonlar yedi hastada yüz ve saçlı deride, dört hastada gövde veya ekstremitelerde yerleşimliydi, dört hastada ise yaygındı. Lezyonların boyutu 0,5-12 cm arasında değişmekteydi. Bir hasta servikal lenfadenopati ile başvurdu. Bir hastada multipl lenfadenopatilere ek olarak ateş ve hepatosplenomegali vardı.

Tüm hastalardan doku tanısı alındı ve patolojik değerlendirme yapıldı. dört hastada posttransplant iyatrojenik KS görüldü. Bunlardan ikisinde böbrek, birinde karaciğer ve birinde de kemik iliği nakli yapılmış olup nakil sonrası tanıya kadar geçen süre ortalama 46 (18-62) ay bulundu. Posttransplant KS'li hastaların üçünde mukokutanöz tutulum görülürken birinde sistemik hastalık mevcuttu. İzole tek lenf nodu tutulumu olan bir hasta endemik form olarak değerlendirildi.

Dokuz hastanın dördünde hastada cilt tutulumu olan klasik KS tanısı konuldu. Bunlardan birinde izole immunoglobulin A eksikliği mevcuttu. Beş hastada dokuda HHV-8 pozitif bulunurken, dördünde HHV-8 durumu bilinmiyordu. İki hasta hariç tümünde HIV bakılmış olup hepsi negatif bulunmuştu.

Dokuz hastanın ikisinde (biri lenfadenopati ile gelen endemik tipte, diğeri soliter cilt

lezyonu olan klasik tipte olmak üzere) total cerrahi eksizyon yapıldı ve sonrasında ek tedavi verilmedi. Posttransplant KS'li hastalarda, immünosüpresif ilaçların dozları azaltıldı. İki hastaya siklofosamid, iki hastaya interferon alfa, bir hastaya steroid, bir hastaya immünoglobulin ve steroid, bir hastaya ise intralezyonel bleomisin ve vinblastin tedavileri verildi. Toplam beş hastada ortalama 9 (6-60) ayda nüks veya progresyon görüldü. Sekiz hasta ortalama 42 (18 ile 172 ay) ayda hayattaydı ve bu hastaların altısı hastalıksızdı. Böbrek nakli sonrası posttransplant KS tanısı konulan bir hasta böbrek yetmezliği nedeniyle kaybedildi. Beş yıllık genel ve olaysız sağkalım sırasıyla %83.5 ve %35.6 idi. Tablo I'de hasta özellikleri verilmiştir.

Tartışma

KS çocukluk çağında nadir görülen bir tümördür, çalışmamızda nRMS-STs tanılı hastaların %2.3'ü KS olarak bulundu.

Macken ve arkadaşları⁹ Afrika'dan bildirdiği bir çalışmada KS'li 56 çocuğun 48'i HIV ilişkili, 8'i HIV negatif endemik tip KS idi ve bu sekiz hasta jeneralize veya lokalize lenfadenopati ile başvurmuştu. Serimizde benzer şekilde lenfadenopati yakınması ile başvuran bir hastada endemik tip KS tanısı olduğu görüldü. Serimizdeki dörder hastada ise klasik

ve posttransplant KS alt tipleri görüldü. Klasik tip KS'de alt ekstremitelerde cilt lezyonları tipiktir.^{10,11} Bizim hastalarımız da benzer şekilde ekstremiteler ve baş boyun bölgesinde yerleşimli cilt tutulumu ile başvurmuştu. Klasik tip KS, posttransplant KS'ye göre daha iyi prognozudur.¹²

Posttransplant KS solid organ nakli sonrasında görülen mukokutanöz ve sistemik tutulumla seyreden daha agresif seyirli alt tiptir. Yetişkin alıcıların aksine, pediatrik organ naklinde KS oldukça nadirdir, günümüzde pediatrik organ nakillerinin yaygınlaşması ve hastaların uzun dönem izlemleri ile olası komplikasyonlar arasında yer alan KS sıklığında artış görülmesi muhtemeldir.

KS çocukluk çağında nadir görülen bir hastalık olduğundan tedavisi konusunda fikir birliği ve standart bir kılavuz bulunmamaktadır. Günümüzde tedavi seçenekleri hastalığın evresine, yaygınlığı ve dağılımına, klinik alt gruba ve immünite durumuna göre planlanır ve tedavi seçenekleri erişkin literatürü ve kılavuzlarına dayanmaktadır. Tedavisiz izlem, sınırlı sayıda asemptomatik lezyonu olan hastalar için bir seçenektir. Tek bir semptomatik lezyon varsa, eksizyon lokal tümör kontrolü sağlayabilir.¹³ Tüm alt tipler için radyoterapi lokal tedavi için bir seçenektir. HIV ilişkili KS'de tedaviye antiretroviral ilaçlar eklenmesi önerilmektedir.

Tablo I. Kaposi sarkom tanılı 9 hastanın özellikleri.

Hasta no	Yaş/cinsiyet	Klinik	Tip	Tedavi	Son durum
1	14/erkek	LAP ¹	Endemik	Cerrahi	Hastalıksız sağ
2	3/kız	LAP ve HSM ²	Post-transplant	İmmüsupresan doz azaltımı, steroid, IVIG	Hastalıksız sağ
3	8/erkek	Cilt döküntüsü	Klasik	İnterferon alfa	Hastalıksız sağ
4	7/erkek	Mukozal nodül	Post-transplant	İmmüsupresan doz azaltımı, steroid	Hastalıksız sağ
5	5/erkek	Cilt döküntüsü	Klasik	İnterferon alfa	Hastalıklı sağ
6	10/kız	Cilt döküntüsü	Klasik	Cerrahi	Hastalıksız sağ
7	12/kız	Cilt döküntüsü	Post-transplant	İmmüsupresan doz azaltımı, siklofosamid	Hastalıksız sağ
8	16/kız	Cilt döküntüsü	Post-transplant	İmmüsupresan dozazaltımı, steroid, siklofosamid	Böbrek yetmezliğinden eksitus
9	16/kız	Cilt döküntüsü	Klasik	İntralezyoner bleomisin, vinblastin	Hastalıklı sağ

¹LAP: lenfadenopati, ²HSM: hepatosplenomegali

Radyoterapi ile tümör regresyonu bildirilmiştir ancak hastalığın multifokal doğası, radyasyon sahası dışı bölgelerden tekrarlama olasılığı nedeniyle radyoterapi tedavisi konusunda fikir birliği yoktur ve çocuk hastalarda kullanımı sınırlıdır.¹⁴

Klasik tip KS olan hastalar sıklıkla ciltte sınırlı hastalık ile başvurur ve cerrahi total eksizyon ilk tedavi seçeneğidir. Ayrıca tek bölgede sınırlı lenfadenopati varlığında cerrahi total eksizyon tercih edilebilir. Biri endemik ve diğeri klasik tip olmak üzere iki hastamızda cerrahi rezeksiyon ile tedavi tamamlanmış ve tekrarlama görülmemiştir. Lokalize hastalıkta intralezyoner bleomisin ve vinblastin enjeksiyonu tercih edilebilir.¹⁵ Serimizde izole cilt tutulumlu klasik tip KS tanılı bir hastamızda cerrahi rezeksiyon mümkün olmamış ve intralezyoner enjeksiyon tercih edilmiş ve başarılı sonuç alınmıştır.

Yaygın, ilerleyici veya semptomatik hastalığı olan KS hastaları için genellikle sitotoksik kemoterapi ile sistemik tedavi gereklidir. Sitotoksik tedavide antrasiklinler, vinka alkaloidleri, bleomisin, oral etoposid ve gempitabin kullanılabilir.¹⁰ Macken ve arkadaşları⁹ çocuk hastalardan oluşan serisinde vinkristin, bleomisin ve etoposid kombine tedavisi kullanılmıştır. Ayrıca sistemik steroid ve interferon alfa tedavisi 1980 ve 1990'lı yıllarda sistemik tedavi seçenekleri arasında yer almaktaydı.¹⁰ İnterferon alfa 2b ve talidomid immünmodülasyon amaçlı kullanılmaktadır, talidomidin HIV ilişkili KS dışı kullanımı sınırlıdır.¹⁶ Serimizde klasik tip KS'li iki hastamızda interferon alfa tedavisi ile başarı sağlandığı görüldü. Posttransplant KS'li hastalarda bu immün süpresan tedavilerin dozlarının azaltımı veya değiştirilmesi ile immün baskılanmanın azalması sonucu lezyonların gerilediği bildirilmiştir.¹⁷ Literatürde mTOR inhibitörlerinden sirolimusun takrolimus ile değiştirilmesinin hastalığı gerilettiği bildirilmiştir.¹² Bunun yanı sıra immün süpresan tedavinin azaltılması ile organ reddi riski oluşabileceği unutulmamalıdır. Serimizdeki posttransplant KS dört vakadan renal transplantlı bir hasta böbrek yetmezliğinden kaybedilmiş, iki hastanın lezyonları literature benzer şekilde immün süpresyon azaltılınca ve tedaviye steroid tedavisi eklenince gerilemiştir. Bir hastada ise bu tedavilere ek olarak siklofosamid tedavisi verilerek hastalık kontrol edilmiştir. Yaygın hastalık durumunda sistemik

kemoterapi dışında immün kontrol noktası inhibitörlerinden pembrolizumab ve tirozin kinaz reseptör inhibitörü pazopanib, nivolumab, ipilimumab ve bevacizumab ile yanıt bildiren erişkin çalışmaları mevcuttur, çocuklarda kullanım sınırlıdır.¹⁸⁻²⁰ Çocuklarda bu ilaçların farklı endikasyonlarda da olsa kullanıldığı düşünüldüğünde, ilerleyen dönemlerde farklı ilaçlara yanıtız çocuk hastalara alternatif tedavi seçeneği olarak tercih edilebilirler.

Heterojen bir hastalık grubu olan KS'de prognoz; alt grup, yaygınlık, altta yatan hastalık ve immün süpresyon olup olmamasına göre değişmekle birlikte genel olarak kötü seyirli bir hastalıktır. Klasik tip KS, posttransplant KS'ye göre daha iyi prognozludur.⁷ Nadir bir hastalık olduğundan literatürde çocuk hasta serileri sınırlıdır, çocuk hastalar sıklıkla erişkin hasta gruplarına dahil edilmiştir, ayrıca Afrika'da HIV ilişkili alt tiple ilgili çocuk çalışmaları bulunmaktadır. Yazıcı ve arkadaşları²¹ tarafından bildirilen çocuk ve erişkin hastaların dahil olduğu 91 hastalık seride 71 hastada klasik tip KS saptanmış, hastaların üçte birinde tekrarlama görülmüş ve altı hasta kaybedilmiştir. Macken ve arkadaşları⁹ çocuk hastalardan oluşan çalışmasında 2 yıllık genel ve olaysız sağkalım sırasıyla %59 ve %33 bildirilmiştir. Stefan ve arkadaşlarının²² çalışmasında sınırlı ve ileri evre hastalıkta genel sağkalım sırasıyla %60 ve %29 bildirilmiştir, bu seride ayrıca tüm hastalarda HIV enfeksiyonu kanıtlanmıştır. Silverstein ve arkadaşlarının²³ çalışmasında 207 çocuk hastanın %90'ında HIV pozitifliği bildirilmiştir. Bu çalışmada yedi yıllık genel sağkalım %37 bildirilmiş, 2010 yılı sonrasında genel sağkalım daha yüksek bulunmuştur ve düşük gelir kategorili ülkelerde KS tanılı hastaların uzun dönem takiplerinin mümkün olduğunu vurgulamışlardır.²³ Afrika kıtasında antiretroviral tedavi ve diğer tedavi ajanlarına/seçeneklerine ulaşımın kısıtlı olduğu unutulmamalıdır ve düşük sağkalım hızlarında tedaviye ulaşılmasının etkisi göz önünde bulundurulmalıdır. Serimizde beş yıllık olaysız sağkalım %35.6 olmakla birlikte beş yıllık genel sağkalım hızı yüksektir (%83.6) ve KS nedeniyle ölüm gözlenmemiştir. Az hasta sayımız ve çalışmamızın retrospektif oluşu sınırlayıcı özellikleridir.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Çalışma tasarımı: HSS, NK;

veri toplama: HSS, NK; veri analizi/yorumlama: HSS, BA, BY, DO, NK; yazı taslağı: HSS; kaynak taraması: HSS; içeriğin eleştirel incelemesi: AV, TK.

Etik Kurul: Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Karar no: 2024/20-30).

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek bildirmemişlerdir.

KAYNAKLAR

- Schneider JW, Dittmer DP. Diagnosis and treatment of Kaposi sarcoma. *Am J Clin Dermatol* 2017; 18: 529-539.
- Çolak M. Onkogenik Virüsler. Konya: Eğitim Yayınevi, 2024.
- Curtiss P, Strazzulla LC, Friedman-Kien AE. An update on Kaposi's sarcoma: epidemiology, pathogenesis and treatment. *Dermatol Ther (Heidelb)* 2016; 6: 465-470.
- Cook-Mozaffari P, Newton R, Beral V, Burkitt DP. The geographical distribution of Kaposi's sarcoma and of lymphomas in Africa before the AIDS epidemic. *Br J Cancer* 1998; 78: 1521-1528.
- Grulich AE, Vajdic CM. The epidemiology of cancers in human immunodeficiency virus infection and after organ transplantation. *Semin Oncol* 2015; 42: 247-257.
- Stewart S, Jablonowski H, Goebel FD, et al. Randomized comparative trial of pegylated liposomal doxorubicin versus bleomycin and vincristine in the treatment of AIDS-related Kaposi's sarcoma. International Pegylated Liposomal Doxorubicin Study Group. *J Clin Oncol* 1998; 16: 683-691.
- Frances C. Kaposi's sarcoma after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 2768-2773.
- El-Mallawany NK, Mc Atee CL, Campbell LR, Kazembe PN. Pediatric Kaposi sarcoma in context of the HIV epidemic in sub-Saharan Africa: current perspectives. *Pediatric Health Med Ther* 2018; 9: 35-46.
- Macken M, Dale H, Moyo D, et al. Triple therapy of vincristine, bleomycin and etoposide for children with Kaposi sarcoma: results of a study in Malawian children. *Pediatr Blood Cancer* 2018; 65: e26841.
- Cesarman E, Damania B, Krown SE, Martin J, Bower M, Whitby D. Kaposi sarcoma. *Nat Rev Dis Primers* 2019; 5: 9.
- Jemal A, Brey F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 69-90.
- Delyon J, Rabate C, Euvrard S, et al; Skin Care in Organ Transplant Patients Europe (SCOPE) Group. Management of Kaposi sarcoma after solid organ transplantation: A European retrospective study. *J Am Acad Dermatol* 2019; 81: 448-455.
- Hengge UR, Ruzicka T, Tyring SK, et al. Update on Kaposi's sarcoma and other HHV8 associated diseases. Part 1: epidemiology, environmental predispositions, clinical manifestations, and therapy. *Lancet Infect Dis* 2002; 2: 281-292.
- Tsao MN, Sinclair E, Assaad D, Fialkov J, Antonyshyn O, Barnes E. Radiation therapy for the treatment of skin Kaposi sarcoma. *Ann Palliat Med* 2016; 5: 298-302.
- Brambilla L, Miedico A, Ferrucci S, et al. Combination of vinblastine and bleomycin as first line therapy in advanced classic Kaposi's sarcoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006; 20: 1090-1094.
- Ben M'barek L, Fardet L, Mebazaa A, et al. A retrospective analysis of thalidomide therapy in non-HIV-related Kaposi's sarcoma. *Dermatology* 2007; 215: 202-205.
- Debray D, Baudouin V, Lacaille F, et al; Pediatric Transplantation Working Group of the French Speaking Society of Transplantation. De novo malignancy after solid organ transplantation in children. *Transplant Proc* 2009; 41: 674-675.
- Harris BHL, Walsh JL, Neciunaite R, Manders P, Cooper A, De Souza P. Ring a ring o'roses, a patient with Kaposi's? Pazopanib, pazopanib, it might go away. Mediterranean (classic) Kaposi sarcoma responds to the tyrosine kinase inhibitor pazopanib after multiple lines of standard therapy. *Clin Exp Dermatol* 2018; 43: 234-236.
- Delyon J, Biard L, Renaud M, et al. PD-1 blockade with pembrolizumab in classic or endemic Kaposi's sarcoma: a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2022; 23: 491-500.
- Batash R, Crimi A, Kassem R, et al. Classic Kaposi sarcoma: Diagnostics, treatment modalities, and genetic implications-A review of the literature. *Acta Oncol* 2024; 63: 783-790.
- Yazici S, Zorlu Ö, Bulbul Baskan E, Balaban Adim S, Aydoğan K, Saricaoglu H. Retrospective analysis of 91 Kaposi's sarcoma cases: a single-center experience and review of the literature. *Dermatology* 2018; 234: 205-213.
- Stefan DC, Stones DK, Wainwright L, Newton R. Kaposi sarcoma in South African children. *Pediatr Blood Cancer* 2011; 56: 392-396.
- Silverstein A, Kamiyango W, Villiera J, et al. Long-term outcomes for children and adolescents with Kaposi sarcoma. *HIV Med* 2022; 23: 197-203.

Çocukluk çağında dirençli epilepside rufinamid kullanımı

Pınar Yavuz¹, Ceren Günbey^{2,*}, Sevilay Karahan³, İbrahim Öncel², Ülkühan Öztoprak², Gökür Haliloğlu⁴, Dilek Yalnızoğlu⁴

¹Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, ¹Pediyatri Uzmanı, ²Pediyatri Doçenti, ³Biyoistatistik Doçenti, ⁴Pediyatri Profesörü
*İletişim: cerengunbey06@gmail.com

SUMMARY: Yavuz P, Günbey C, Karahan S, Öncel İ, Öztoprak Ü, Haliloğlu G, Yalnızoğlu G. (Department of Pediatrics, Hacettepe University Faculty of Medicine, Ankara, Türkiye). Use of rufinamide in childhood-onset refractory epilepsy: a single-center experience. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2023; 66: 18-24.

The treatment of refractory childhood epilepsy is difficult to manage with relatively limited medication options. The aim of our study was to evaluate the use and side effects of rufinamide, a new generation antiseizure medication, in the treatment of refractory childhood epilepsy. Seventy-nine (43 M/ 36 F) patients were included in the study, with a median age of 98.6 (1.5-208) months. The most common seizure types were tonic (n=40, 31.3%), tonic-clonic (n=15, 11.7 %) and myoclonic (n=15, 11.7%). Seizures were daily in 89.9% (71) of the patients. The most common etiological factors were structural (n=39, 49.4%) and genetic (n=25, 31.6%). The median follow-up duration was 28.5 (1.5-98.5) months. Twenty-seven (34.2%) patients had $\geq 50\%$ seizure reduction and 3 (3.8%) were seizure free. During follow-up, 8 (10.1%) patients experienced adverse events including rash (n=2), status epilepticus (n=2), sedation (n=2), vomiting (n=2), thrombocytopenia and eudema (n=1), anorexia (n=1). In patients under 4 years of age, 61.5% experienced $\geq 50\%$ seizure reduction and 7.7% were seizure free. Rufinamide is an effective antiseizure medication in the treatment of refractory epilepsy from the age of one year and requires careful monitoring for side effects.

Key words: rufinamide, refractory epilepsy, child, adolescent.

ÖZET: Çocukluk çağında dirençli epilepsi tedavisi kısıtlı ilaç seçenekleri ile yönetimi zor bir konudur. Çalışmamızda yeni nesil ilaçlardan rufinamidin çocukluk çağı dirençli epilepsi tedavisindeki kullanımını ve yan etkilerini araştırmayı amaçladık. Çalışmaya 79 (43 E/ 36 K) hasta dahil edildi ve yaş ortancaları 98.6 (1.5-208) aydı. En sık nöbet tipi tonik (n=40, %31.3), tonik-klonik (n=15, %11.7) ve miyoklonikti (n=15, %11.7). Hastaların %89.9'u (n=71) günlük nöbet geçirmekteydi. Etiyolojide en sık yapısal (n=39, %49.4) ve genetik (n=25, %31.6) nedenler belirlendi. Ortanca izlem süresi 28.5 (1.5-98.5) aydı. Yirmi yedi (%34.2) hastada nöbet kontrolü $\geq 50\%$, 3 (%3.8) hastada ise %100'dü. İzlemde 8 (%10.1) hastada yan etki görüldü; döküntü (n=2), status epileptikus (n=2), sedasyon (n=2), kusma (n=2), trombositopeni ve ödem (n=1), iştahsızlık (n=1). Dört yaş altında %61.5 hastada $\geq 50\%$ nöbet kontrolü ve %7.7 hastada nöbetsizlik sağlandı. Rufinamid bir yaşından itibaren dirençli epilepsi tedavisinde kullanılabilir, yan etkileri açısından dikkatli izlem gerektiren bir antinöbet ilaçtır.

Anahtar kelimeler: rufinamid, dirençli epilepsi, çocuk, adolesan.

Beyindeki kortikal nöronal aktivitenin anormal, aşırı ve eş zamanlı olarak aktivasyonu sonucu ortaya çıkan geçici belirtilere ve/veya bulgulara nöbet denir.¹ Epilepsi ise, 24 saat ara ile ≥ 2 provokasyonsuz (ya da refleks) nöbet, tek

provokasyonsuz (ya da refleks) nöbet sonrası tekrar riskinin $\geq 60\%$ olması ya da epilepsi sendromu tanısının konulması durumuna denir.² Uygun seçilmiş ve etkili dozda 2 ve üzerinde antinöbet ilaç kullanımına rağmen nöbetlerin

devam etmesi 'ilaca dirençli epilepsi' olarak tanımlanır; epilepsi hastalarının %30'unda nöbetler ilaç tedavisine dirençli seyreder.^{2,3} Çocukluk döneminde dirençli epilepsi tedavisi görece kısıtlı ilaç seçenekleri, ilaç yan etkileri, epilepsinin uzun dönem komplikasyonları ve komorbid durumlar gibi birçok faktör nedeniyle dikkatli ve özenli yönetilmesi gereken bir süreci kapsar. Son yıllarda yeni kuşak antinöbet ilaçların kullanıma girmesine rağmen, nöbet kontrolünde anlamlı bir artış gözlenmemiştir.⁴

Dirençli epilepsi tedavisinde kullanılan ilaç seçenekleri arasında yer alan rufinamid (RFM), ilk kez 2004 yılında geliştirilen, 2008 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde Gıda ve İlaç Dairesi (Food and Drug Administration-FDA) tarafından 4 yaş ve üstü çocuklarda, 2015 yılında ise 1 yaş ve üstü çocuklarda Lennox-Gastaut sendromu ile ilişkili nöbetlerin ek tedavisinde onaylanan ikinci kuşak antinöbet ilaçtır. Rufinamidin etki mekanizması henüz tam olarak bilinmemektedir. In vitro çalışmalarda, sodyum kanalı üzerine etkili olduğu, sodyum kanalının inaktivitesini uzatarak nöronal hipereksitabiliteyi ve aksiyon potansiyeli yayılımını azalttığı gösterilmiştir. Rufinamid, karaciğerde metabolize edilir, renal yolla atılır ve CYP3A4 enzimlerinin zayıf indükleyicisidir.⁵

Çalışmamızda, çocukluk döneminde dirençli epilepsi tedavisinde RFM'nin etkinliğinin ve yan etki profilinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot

Hacettepe Üniversitesi Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı'nda dirençli epilepsi tanısı ile 2015-2022 yılları arasında izlenen, 18 yaş ve altındaki çocuk hastalardan RFM başlanan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların yaşı, cinsiyeti, nöbet başlangıç yaşı, nöbet tipi, nöbet etiyolojisi, nöbet sıklığı, elektroensefalografi (EEG) bulguları, daha önce kullandığı ve halen kullanmakta olduğu antinöbet ilaçlar, RFM ile birlikte kullandığı diğer antinöbet ilaç kombinasyonları, RFM kullanım süresi, ilaca bağlı yan etkiler, RFM sonrası nöbet sıklığı, son poliklinik kontrolünde RFM'ye devam edilme durumu ve kesildiyse kesilme nedeni retrospektif olarak hastane bilgi sisteminden taranmıştır. Nöbet tipleri ve etiyolojisi Uluslararası Epilepsi Derneğinin (International League Against Epilepsy-ILAE) önerdiği şekilde sınıflandırılmıştır.⁶

Rufinamid tedavisi ile nöbet sıklığında %50 ve daha fazla azalma olması ilaca yanıt olarak değerlendirilmiştir.

İstatistiksel analizlerde, sayısal değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma ve median [min-maks] değerler ile, kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde ile özetlenmiştir. Kategorik değişkenlerin arasında ilişki olup olmadığı ki-kare testi veya Fisher kesin olasılık testi ile belirlenmiştir. Anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak alınmıştır.

Çalışma için Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Etik Kurul Komisyonu'ndan onay (Onay numarası: 15/381-25) alınmıştır.

Bulgular

Demografik bilgiler

Çalışmaya 79 hasta dahil edildi ve yaş ortancaları 98.6 (1.5-208) aydı. Bir-4 yaş aralığında 13 (%16.5) hasta, ≥ 4 -18 yaş aralığında ise 66 (%83.5) hasta vardı. Hastaların 43'ü (%54.4) erkek, 36'sı (%45.6) kızdı.

Nöbet özellikleri

Nöbet başlangıç yaş ortancaları 90 (22 gün-15 yaş) aydı. Kırk altı (%58.2) hastada jeneralize, 17 (%21.5) hastada fokal ve 16 (%20.3) hastada birden fazla tipte nöbet vardı. ILAE 2017 nöbet sınıflamasının alt gruplarına göre sınıflama yapıldığında, sıklık sırasına göre; 40 (%31.3) hastada tonik, 15'inde (%11.7) tonik-klonik, 15'inde (%11.7) miyoklonik, 10'unda (%7.8) davranış duraksaması, 5'inde (%3.9) spazm, 5'inde (%3.9) atipik absans, 2'sinde (%1.6) klonik, 1'inde (%0.8) hiperkinetik ve 1'inde (%0.8) ise emosyonel nöbet olduğu görüldü.

Rufinamid başlandığı dönemde nöbet sıklığı 71 (%89.9) hastada günlüktü. Bu hastalardan günde 1-5 nöbet geçiren 27 (%34.2), 5-10 nöbet geçiren 12 (%15.2) ve >10 nöbet geçiren 32 (%40.5) hasta vardı. Kalan 8 (%10.1) hastanın nöbetleri haftalık ($n=5$, %6.3) ve aylıktı ($n=3$, %3.8).

Elektroensefalografi bulguları

Rufinamid öncesi interiktal EEG'lerde; 40 (%50.6) hastada jeneralize, 10 (%12.7) hastada fokal epileptik deşarj, 29 (%36.7) hastada ise diğer (multifokal, bilateral bağımsız, bilateral

senkron, normal) bulgular saptandı. İktal EEG bulguları olarak; 13 (%16.5) hastada jeneralize, 7 (%8.9) hastada fokal, 9 (%11.4) hastada diğer (multifokal, bilateral bağımsız, bilateral senkron, normal) bulgular izlenirken, 50 (%63.3) hastada iktal kayıt izlenmedi.

Etiyoloji

Otuz dokuz (%49.4) hastanın epilepsi etiyolojisi yapısal (%25.3'ü sekel, %24.1'i kortikal gelişimsel malformasyon), 21 (%26.6) hastanın genetik (SLC13A, SCN1A, SETD2, CACNA1A, DNAJC5, GRIN2A, VARS2, FGF12, MECP2, SYNGAP1, CYFIB2, DCX ve ZNF142 genlerinde mutasyon, 15q delesyonu) ve 4 (%5.1) hastanın metabolik (Süksinik semialdehit dehidrogenaz eksikliği, Niemann-Pick hastalığı tip C, Nöronal seroid lipofuksinozis tip 5 ve tip 2) olarak sınıflandı. Metabolik etiyolojisi olan 4 hasta genetik/ metabolik etiyoloji altında gruplandı ve toplam 25 (%31.6) hasta genetik etiyoloji başlığında yer aldı. On beş (%19) hasta ise etiyolojisi bilinmeyen olarak sınıflandırıldı.

Rufinamid öncesi tedavi

Rufinamid başlandığında hastalar medyan 3 (1-6) antinöbet ilaç kullanmaktaydı. Hastaların %53.2'si (n=42) 3 antinöbet ilaç kullanıyordu. En sık kullanılan tedaviler; benzodiazepinler (n=60, %75.9), levetirasetam (n=35, %44.3), topiramet (n=34, %43), karbamazepin (n=32, %40.5), valproik asit (n=32, %40.5), lamotrijin (n=28, %35.4), steroid (n=27, %34.2) ve vigabatrin (n=23, %29.1) idi. Rufinamid başlandığında 4 (%5.1) hastada vagal sinir stimülatörü (VNS) mevcuttu. On iki (%15.2)

hastada ketojenik diyet uygulanmıştı ve 2 (%2.5) hasta daha önce rezektif epilepsi cerrahisi (lezyonektomi) geçirmişti.

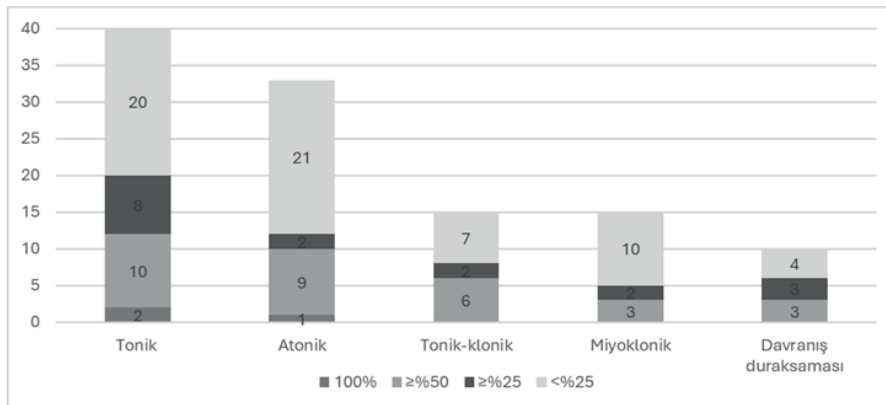
Hastaların demografik ve RFM tedavisi öncesi klinik verileri Tablo I'de gösterilmiştir.

Rufinamid ile izlem

Rufinamid ile birlikte kullanılan ilaç kombinasyonlarında en sık kullanılan ilaçlar; benzodiazepinler (n=70, %88.6), levetirasetam (n=39, %49.4), valproik asit (n=37, %46.8), topiramet (n=24, %30.4), lamotrijin (n=14, %17.7) ve okskarbazepin (n=11, %13.9) idi.

Ortanca izlem süresi 28.5 (1.5-98.5) aydı. Yirmi yedi (%34.2) hasta tedaviye cevap veren gruptaydı ve nöbet sıklığı $\geq$ %50 azalma gösterdi; bu grupta bir (%1.3) hastada $>$ %90 nöbet kontrolü, üç (%3.8) hastada tam nöbet kontrolü sağlandı. Geri kalan 52 (%65.8) hastada nöbet sıklığı $<$ %50 azaldı. Nöbet tipine göre hastaların nöbet yanıtları Şekil 1'de gösterilmiştir. Dört yaş altı hastalara bakıldığında ise $\geq$ %50 nöbet kontrolü 8 hastada (%61.5), nöbetsizlik ise 1 hastada (%7.7) saptandı. Genetik etiyolojisi olan hastaların %24'ünde (n=6), yapısal etiyolojisi olanların %30.8'inde (n=12), bilinmeyen etiyolojisi olanların ise %60'ında (n=9) $\geq$ %50 nöbet kontrolü sağlandı. Hastaların rufinamid tedavisine yanıtları Tablo II'de gösterilmiştir.

İzlemde 8 (%10.1) hastada RFM ile ilgili olduğu düşünülen yan etkiler görüldü. İki (%2.5) hastada döküntü, 2 (%2.5) hastada status epileptikus (n=1, nonkonvülf status epileptikus), 1 (%1.3) hastada kusma, 1 (%1.3) hastada uykuya meyil, 1 (%1.3) hastada uykuya



Şekil 1. Nöbet tipine göre hastaların nöbet yanıtları.

Tablo I. Hastaların demografik özellikleri ve rufinamid tedavisi öncesi klinik verileri.

Toplam hasta sayısı n (%)	79 (100)
Cinsiyet K	36 (45.6)
E	43 (54.4)
Yaş ortancası, ay (min, maks)	98.6 (1.5- 208)
Nöbet sıklığı, n (%)	
Günlük	71 (89.9)
Günde	
<5	27 (34.2)
5-10	12 (15.2)
>10	32 (40.5)
Haftalık	5 (6.3)
Aylık	3 (3.8)
Nöbet tipi, n (%)	
Fokal	17 (21.5)
Jeneralize	46 (58.2)
Miks	16 (20.3)
Alt nöbet sınıflaması, n (%)	
Tek tip nöbet	36 (45.6)
Farklı tip nöbetler	43 (54.4)
-Tonik	40 (31.3)
-Atonik	33 (25.8)
-Miyoklonik	15 (11.7)
-Tonik-klonik	15 (11.7)
-Davranış duraksaması	10 (7.8)
-Spazm	5 (3.9)
-Atipik absans	5 (3.9)
-Diğer	5 (3.9)
Etiyoloji, n (%)	
Yapısal	39 (49.4)
Genetik	25 (31.7)
Bilinmiyor	15 (19)
Rufinamid başlandığında kullandığı ilaç sayısı, n (%)	
1	3 (3.8)
2	19 (24.1)
3	42 (53.2)
4	12 (15.2)
5	2 (2.5)
6	1 (1.3)

meyil ile birlikte trombositopeni ve ödem, 1 (%1.3) hastada ise iştahsızlık ve kusma saptandı. On bir (%13.9) hastada tedaviye cevap sağlanamaması, 3 (%3.8) hastada ise ilaç temin sorunu nedeniyle RFM kesildi. Toplam 22 (%27.8) hastanın ilacı kesildi. Son kontrol muayenesine göre 57 (%72.2) hastanın RFM'ye devam ettiği görüldü. Son kontrol dönemindeki muayenesinde çalışma grubundaki 79 hastadan 42 (%53.2) hasta 3 ilaç, 24 (%30.4) hasta 4 ilaç, 8 (%10.1) hasta 2 ilaç, 3 (%3.8) hasta 1

ilaç ve 2 (%2.5) hasta 5 ilaç kullanmakta idi. Üçlü ilaç kombinasyonu alan hastaların hepsinin tedavi şemasında RFM yer almıştı.

Nöbetsizlik sağlanan hastaların hepsininin cinsiyeti kızdı. Ancak istatistiksel olarak nöbet sıklığında anlamlı azalma açısından cinsiyetler arası fark saptanmadı. Rufinamid başlandığı nöbet sıklığı, nöbet tipi, etiyoloji ve EEG bulguları ile RFM yanıtı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Tablo II. Hastaların rufinamid tedavisine yanıtları.

Nöbet kontrolü*, n (%)		
	<% 50	52 (65.8)
	≥% 50	27 (34.2)
Cinsiyete göre nöbet kontrolü*		
Kız, n (%)		36 (100)
	Var	14 (38.9)
	Yok	22 (61.1)
Erkek, n (%)		43 (100)
	Var	13 (30.2)
	Yok	30 (69.8)
Günlük nöbetlerin sıklığında azalma, n (%)		71 (100)
	Var	23 (32.4)
	Yok	48 (67.6)
Diğer nöbetlerin sıklığında azalma, n (%)		8 (100)
	Var	4 (50)
	Yok	4 (50)
Nöbet tipine göre nöbet kontrolü*, n (%)		
Jeneralize nöbet		46
	Var	15 (32.6)
	Yok	31 (67.4)
Fokal nöbet		17
	Var	6 (35.3)
	Yok	11 (64.7)
Farklı tip nöbetler		16
	Var	6 (37.5)
	Yok	10 (62.5)
Etiyolojiye göre nöbet kontrolü*, n (%)		
Yapısal		39
	Var	12 (30.8)
	Yok	27 (69.2)
Genetik		25
	Var	6 (24)
	Yok	19 (76)
Bilinmeyen		15
	Var	9 (60)
	Yok	6 (40)
Son kontrolde kullandığı ilaç sayısı, n (%)		
	1	3 (3.8)
	2	8 (10.1)
	3	42 (53.2)
	4	24 (30.4)
	5	2 (2.5)

*≥%50 nöbet sıklığında azalma rufinamid ile nöbetler kontrol altında olarak değerlendirildi.

Rufinamidin 1-4 yaş arası çocuklarda kullanımı ile ≥4 yaş çocuklarda kullanımı karşılaştırıldığında nöbet kontrolü sırasıyla %61.5 (n=8) ve %28.8 (n=19) ile küçük yaş grubunda etkinlik daha

yüksek olmakla birlikte istatistiksel fark olmadığı bulundu (p=0.05). Başlangıç rejimindeki ilaçların RFM ile birlikte kullanımının tedavi yanıtı üzerinde anlamlı bir etkisi görülmedi.

Tartışma

Çalışmamızda dirençli epilepsi tedavisinde kullanılan ilaçlar arasında yeni nesil ilaçlardan olan RFM'nin etkinliği ve yan etki profili değerlendirildi. Bilgimiz dahilinde, çalışmamız 79 hasta ile ülkemizde çocukluk döneminde RFM'nin etkileri üzerine yapılan en kapsamlı çalışmadır.^{7,8} Çalışmamızda nöbet kontrolü üzerine anlamlı etki kabul edilen ≥ 50 azalma 27 (%34.2) hastada görülmüştür. Tam nöbetsizlik 3 (%3.8) hastada sağlanmıştır. Tam nöbetsizlik sağlanan hastaların ikisi ≥ 4 yaşında tonik nöbetler ile, biri ise < 4 yaşında olup atonik nöbet ile bulgu vermişti; hastaların hepsi kızdı ve ≥ 4 yaş olan bir hastada genetik etiyoloji belirlenmiş, diğer hastalarda etiyoloji belirlenememişti.

Literatürde çocuklarda yapılan çalışmalarda RFM ile nöbetsizlik oranı %2.4-14, nöbet sıklığında ≥ 50 azalma oranı ise %35-62.4 arasında saptanmıştır.⁹⁻¹³ Oesch ve arkadaşları¹¹ 183 çocuğu kapsayan çalışmalarında, çalışmamızla benzer olarak hastaların %35'inde > 50 nöbet sıklığında azalma ve %3.3 nöbetsizlik saptamıştır. Ülkemizde yapılan 38 ve 35 çocuk hastayı kapsayan iki farklı çalışmada ise RFM ile > 50 nöbet sıklığında azalma oranı %47.4 ve %37.1, nöbetsizlik oranı ise %26.3 ve %11.4 ile daha yüksek bulunmuştur.^{7,8} Bu farklılığın RFM başlanan hastaların etiyolojilerinin farklı olmasına veya ilaç başladıktan sonra izlem süresinin uzunluğuna bağlı olabileceği düşünülebilir. Ayrıca Oesch ve arkadaşları¹¹ çalışmalarında nöbet kontrolünün kızlarda daha iyi olduğunu saptamıştır. Bizim çalışmamızda da nöbetsizlik sağlanan hastaların hepsinin kız olması dikkat çekici olmakla birlikte, istatistiksel olarak nöbet sıklığında anlamlı azalma açısından cinsiyetler arası fark saptanmamıştır. Rufinamidin 1-4 yaş arası çocuklarda kullanımı, ≥ 4 yaş çocuklarda kullanımından daha sonra onaylandığından, erken yaş grubundaki çocuklarda çalışma sayısı görece azdır. Hastalarımızda bu gruba daha ayrıntılı baktığımızda %61.5 oranında anlamlı nöbet kontrolü ve %7.7 oranında nöbetsizlik olduğu görüldü. Literatürde 1-4 yaş arası RFM ile nöbet kontrolü %27.5-50, nöbetsizlik ise %5-26.6 bulunmuştur.¹⁴⁻¹⁷ Bu yaş grubunda nöbet kontrol sonuçları literatür ile benzerdir. Sonuçlarımız, küçük çocuklarda epilepsinin ilaca dirençli seyrettiği durumlarda

RFM seçeneğinin daha erken akla gelmesi gerektiğini desteklemektedir.

Rufinamid başlanmadan önceki nöbet sıklığı, nöbet tipi, etiyoloji ve EEG bulguları ile RFM yanıtı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptamadık. Literatürde özellikle tonik ve atonik nöbetlerde başarı oranı yüksek bulunmuştur.¹⁸

Hasta sayısının görece kısıtlı ve ilaç kombinasyonlarının çok farklı olması ile beraber, başlangıç rejimindeki ilaçların RFM ile olan birlikteliklerinin, RFM ilaç yanıtına da bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. İlaç kombinasyonunda en sık kullanılan ilaçlar; benzodiazepinler, levetirasetam, valproik asit, topiramat, lamotrijin ve okskarbazepindi. Ayrıca serimizde, çocukluk çağı dirençli epilepsilerinde bekleneneği gibi, çoklu ilaç tedavisine ek olarak VNS (n=6, %11.4) ve ketojenik diyet (n=10, %12.7) gibi non-farmakolojik tedaviler de beraber uygulanmıştır. Literatürde valproik asit, topiramat, lamotrijin gibi farklı ilaçlar ile kombinasyon halinde kullanılan RFM'nin özellikle klobazam ve diğer yeni nesil antinöbet ilaçlar ile kombinasyonlarının başarılı olduğu gösterilmiştir.¹⁸ Hangi farmakolojik veya non-farmakolojik tedavinin RFM ile daha iyi sinerjistik etki yapacağını anlamak için daha geniş seriler ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Hastalarımızın %10'unda RFM ile ilişkili olduğu düşünülen (döküntü, kusma, ödem, trombositopeni, iştahsızlık, uykuya meyil, status epileptikus) yan etkiler görüldü. Literatürde RFM ile ilgili bildirilen yan etkiler; kusma, uyku hali, huzursuzluk, sersemlik hissi, iştahsızlık, granülositoz, atonik nöbetlerin şiddetlenmesi, status epileptikus, kabızlık, QT aralığında uzamadır.¹⁹⁻²² Hastalarımızda kardiyak ritm bozukluğu saptanmamıştır. Serimizde döküntü görülen tüm hastalar ve status epileptikus gelişen hastalardan biri 1-4 yaş aralığındaydı. Bu yaş grubunda RFM ve diğer antinöbet ilaç yan etkilerini inceleyen çok merkezli, randomize, açık etiketli yapılan bir çalışmada, RFM'nin bu yaş grubunda görülen ciddi yan etkilerinin diğer antinöbet ilaçlarla benzer sıklıkta olduğu bildirilmiştir.²³

Sonuç olarak RFM bir yaşından itibaren dirençli epilepsi tedavisinde kullanılabilecek, yan etkileri açısından dikkatli izlem gerektiren bir antinöbet ilaçtır. Çocukluk çağında dirençli

epilepside, özellikle seçeneklerin görece sınırlı olduğu erken yaşlarda, farklı etiyojoloji ve nöbet tiplerinde değerlendirilebilecek bir seçenek olarak görülmektedir.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Çalışma tasarımı: CG, ÜÖ, DY, GH; veri toplama: PY, CG; veri analizi/ yorumlama: SK, İÖ, PY, CG, ÜÖ; yazı taslağı: PY, SK, CG, İÖ, ÜÖ; kaynak taraması: PY; içeriğin eleştirel incelemesi: DY, GH, ÜÖ, CG, PY.

Etik Kurul: Çalışma için Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Etik Kurul Komisyonundan onay (Onay numarası: 15/381-25) alınmıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek bildirmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia* 2005; 46: 470-472.
2. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 2014; 55: 475-482.
3. Chung AM, Eiland LS. Use of second-generation antiepileptic drugs in the pediatric population. *Paediatr Drugs* 2008; 10: 217-254.
4. Perucca E, Brodie MJ, Kwan P, Tomson T. 30 years of second-generation antiseizure medications: impact and future perspectives. *Lancet Neurol* 2020; 19: 544-556.
5. Wheless JW, Vazquez B. Rufinamide: a novel broad-spectrum antiepileptic drug. *Epilepsy Curr* 2010; 10: 1-6.
6. Fisher RS, Cross JH, French JA, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 2017; 58: 522-530.
7. Saraçoğlu M, Bozkurt Ö, Duman Ö, Haspolat Ş. Rufinamidin dirençli epilepsi tedavisindeki etkinliğinin araştırılması: Tek merkez deneyimi. *Güncel Tıbbi Araştırmaları Dergisi* 2021; 1: 1-6.
8. Yıldız EP, Hızlı Z, Bektaş G, et al. Efficacy of rufinamide in childhood refractory epilepsy. *Türk J Pediatr* 2018; 60: 238-243.
9. Thome-Souza S, Kadish NE, Ramgopal S, et al. Safety and retention rate of rufinamide in 300 patients: a single pediatric epilepsy center experience. *Epilepsia* 2014; 55: 1235-1244.
10. Kim SH, Eun SH, Kang HC, et al. Rufinamide as an adjuvant treatment in children with Lennox-Gastaut syndrome. *Seizure* 2012; 21: 288-291.
11. Oesch G, Bozarth XL. Rufinamide efficacy and association with phenotype and genotype in children with intractable epilepsy: a retrospective single center study. *Epilepsy Res* 2020; 168: 106211.
12. Coppola G, Besag F, Cusmai R, et al. Current role of rufinamide in the treatment of childhood epilepsy: literature review and treatment guidelines. *Eur J Paediatr Neurol* 2014; 18: 685-690.
13. Moavero R, Cusmai R, Specchio N, et al. Rufinamide efficacy and safety as adjunctive treatment in children with focal drug resistant epilepsy: the first Italian prospective study. *Epilepsy Res* 2012; 102: 94-99.
14. Kim SH, Kang HC, Lee JS, Kim HD. Rufinamide efficacy and safety in children aged 1-4 years with Lennox-Gastaut syndrome. *Brain Dev* 2018; 40: 897-903.
15. Grosso S, Coppola G, Dontin SD, et al. Efficacy and safety of rufinamide in children under four years of age with drug-resistant epilepsies. *Eur J Paediatr Neurol* 2014; 18: 641-645.
16. Tanritanir A, Wang X, Loddenkemper T. Efficacy and tolerability of Rufinamide in epileptic children younger than 4 years. *J Child Neurol* 2020; 36: 281-287.
17. Caraballo RH, Pocięcha J, Reyes G, et al. Rufinamide as add-on therapy in children with epileptic encephalopathies other than Lennox-Gastaut syndrome: a study of 34 patients. *Epilepsy Behav* 2020;108: 107074
18. Sankar R, Chez M, Pina-Garza JE, et al. Proposed anti-seizure medication combinations with rufinamide in the treatment of Lennox-Gastaut syndrome: narrative review and expert opinion. *Seizure* 2023; 110: 42-57.
19. Bektaş G, Çalışkan M, Aydın A, et al. Aggravation of atonic seizures by rufinamide: a case report. *Brain Dev* 2016; 38: 654-657.
20. Operto FF, Verrotti A, Marrelli A, et al. Cognitive, adaptive, and behavioral effects of adjunctive rufinamide in Lennox-Gastaut syndrome: a prospective observational clinical study. *Epilepsy Behav* 2020;112: 107445.
21. Ohtsuka Y, Yoshinaga H, Shirasaka Y, Takayama R, Takano H, Iyoda K. Long-term safety and seizure outcome in Japanese patients with Lennox-Gastaut syndrome receiving adjunctive rufinamide therapy: an open-label study following a randomized clinical trial. *Epilepsy Res* 2016; 121: 1-7.
22. Ide M, Kato T, Nakata M, et al. A granulocytosis associated with rufinamide: a case report. *Brain Dev* 2015; 37: 825-828.
23. Arzimanoglou A, Ferreira J, Satlin A, et al. Evaluation of long-term safety, tolerability, and behavioral outcomes with adjunctive rufinamide in pediatric patients (≥ 1 to < 4 years old) with Lennox-Gastaut syndrome: final results from randomized study 303. *Eur J Paediatr Neurol* 2019; 23: 126-135.

Yenidoğanda anti-e minör kan grubu uygunsuzluğuna bağlı gelişen dirençli indirekt hiperbilirübinemi: Bir vaka takdimi

Kadir Çetin¹, Ali Meriç Şimşek², Ali Şimşek^{3,*}, Cem Hasan Razi⁴

Özel Medicana International Ankara Hastanesi, ¹Pratisyen Doktor, ³Pedatri Uzmanı, ⁴Pedatrik Allerji ve İmmünoloji Profesörü

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, ²Dönem 4 Öğrencisi

*İletişim: drasimsek@outlook.com

SUMMARY: Çetin K, Şimşek AM, Şimşek A, Razi CH. (Departments of Pediatrics and Neonatology Clinic and Pediatric Allergy and Immunology Department of Private International Medicana Ankara Hospital, Ankara, Türkiye). Resistant indirect hyperbilirubinemia due to anti-e minor blood group incompatibility in the newborn: a case report. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2023; 66: 25-27.

Jaundice is a common condition in the neonatal period. Hemolytic Disease of the Newborn (HDN) which develops as a result of the direct effect of maternal erythrocytes, produces different clinical pictures. Although HDN occurs due to both Rh and ABO incompatibility. Rarely, it may develop due to minor (subgroup) blood group incompatibility. The severity of hyperbilirubinemia seen in minor blood group incompatibility varies. In subgroup blood incompatibility, hyperbilirubinemia may be mild or may be at a level that requires exchange transfusion. In this article, we present a case in which anti-E blood group incompatibility was diagnosed due to recurrent attacks of indirect hyperbilirubinemia and was successfully treated with intensive phototherapy and intravenous immunoglobulin (IVIG) treatment. Because of this case, minor blood group incompatibility due to anti- E is being reviewed.

Key words: subgroup incompatibility, jaundice, IVIG, anemia, Coombs.

ÖZET: Yenidoğan döneminde sarılık sık görülmektedir. Maternal eritrosit antikorlarının fetal eritrositlere doğrudan etkisi sonucu gelişen Yenidoğanın Hemolitik Hastalığı (YHH) farklı klinik tablolar oluşturur. YHH hem Rh hem de ABO uyumsuzluğuna bağlı olarak ortaya çıkmakla birlikte; nadiren minör (alt grup) kan grubu uyumsuzluğuna bağlı olarak da gelişebilmektedir. Alt grup uyumsuzluğunda görülen hiperbilirübineminin şiddeti değişiklik gösterebilmektedir. Minör kan grubu uyumsuzluğunda hiperbilirübinemi hafif olabileceği gibi kan değişimi gerektirecek düzeyde de görülebilir. Bu makalede tekrarlayan indirekt hiperbilirübinemi atakları nedeniyle yapılan incelemede anti-E kan grubu uyumsuzluğu tanısı konulan, yoğun fototerapi ve intravenöz immünglobulin (IVIG) ile başarılı bir şekilde tedavi edilen bir olgu sunulmaktadır. Bu olgu ışığında anti-E'ye bağlı minör kan grubu uyumsuzluğu gözden geçirilmiştir.

Anahtar kelimeler: alt grup uygunsuzluğu, sarılık, IVIG, anemi, Coombs

Rh sensitizasyonuna bağlı YHH'nın görülme sıklığı, anti-D gammaglobulinin yaygın kullanımı nedeniyle çok azalmıştır. Bu nedenle; YHH'nın etiyolojisinde minor (subgrup) kan grubu uyumsuzluklarının görülme oranı artmıştır. Minör kan grubu uyumsuzluğu %3-5 oranında görülebilmektedir.¹

Minor kan grubu uyumsuzluk olgularının bazılarında herhangi bir belirti saptanmazken;

bazılarında aktif hemoliz ve buna bağlı olarak exchange transfüzyon gerektirecek düzeyde hiperbilirübinemi gelişebilmektedir. Bu makalede anti-E ye bağlı gelişen indirekt hiperbilirübinemisi olan bir yenidoğan, nadir görülen bir klinik tablo olduğu için sunulmuş ve anti-E ye bağlı gelişen minör kan grubu uyumsuzlukları gözden geçirilmiştir.

Vaka Takdimi

Otuzdokuz yaşındaki annenin 2. hamileliğinden, yaşayan 2. çocuk, ikiz eşi olarak, 36 haftalık, 3020 gr ağırlığında ve 8/9/10 Apgar skoru ile dünyaya gelen bebek doğumdan sonra anne yanında izleme alındı. Takibinde herhangi bir sorun gözlenmeyen bebek taburcu edildi. Hasta beşinci. gününde kontrole geldiğinde; genel durumu iyi ve ikterik idi. Kilo kaybı fizyolojik sınırlarda bulundu. Anne ve hastanın kan grubu ORh (+) idi. Direkt Coombs testi negatifti. Total bilirubin 14,34 mg/dl, direkt bilirubin ise 0.46 mg/dl ölçüldü. Ayaktan takibe alınan hastanın 8. , 11. ve 13. günlerinde sırasıyla 19.52 mg/dl, 21.59 mg/dl ve 20.46 mg/dl total bilirubin değerlerinin saptanması nedeniyle tekrarlayan fototerapi tedavisine ihtiyaç duyuldu. Hastanın tiroid fonksiyon testleri normal ve CRP değeri <0,2 mg / d l (referans aralığı 0-0,5), WBC 14.000/ mm³ , Hb 11,9 g/dl, G6PD seviyesi 13,47 U/g Hb (referans aralığı 6.97-20.5) saptandı. Çalışılan retikülosit sayısı %5,68 bulundu (referans değeri %0,4-3,8). Dirençli hiperbilirübinemi nedeniyle anne ile bebeğin kan grubu tekrar çalışıldı ORh(+) olduğu doğrulandı, bebeğin direkt Coombs testi negatif tespit edildi. Tekrarlayan fototerapi ihtiyacı olan hastada minor kan grubu uyumsuzluğu düşünülerek yapılan incelemede; annede C (-), c (-), E (-), e (-) Kell (+); hastamızda C (-), c (-), E (+), e (-), Kell (+) saptandı. Bu sonuçla hastamıza anti-E minor kan grubu uyumsuzluğu tanısı konuldu. Hastaya 1 gr/kg dozunda IVIG tedavisi verildi. Hastada saturasyon düşüklüğü ile takipne geliştiği ve Hb değeri 7.23 gr/dl bulunduğu için iki defa eritrosit süspansiyon transfüzyonu yapıldı. Hastanın total bilirubin değeri aralıklı yükselmeler gösterdiği için fototerapi tedavisine devam edildi. Hastanın postnatal 23. gününde total bilirubin düzeyi 7.75 mg/dl, Hb 10.7 gr/dl bulundu ve ayaktan izleme alındı. Metabolik hastalık yönünden araştırılamayan hastada; ayaktan yapılan izleminde herhangi bir sağlık sorunu saptanmadı. Hastaya demir tedavisi başlanarak izlemine devam edildi.

Tartışma

Annede oluşan ve plasentadan geçen antikorlar yenidoğan eritrositlerinin hemolizine neden olarak YHH'na yol açarlar. Yenidoğanda

eritrositlerin hemolize uğramasının en sık nedeni Rh ve ABO uyumsuzluklarına bağlı olarak gelişen antikorlardır. Yenidoğanın hemolitik hastalığı olup; Rh ve ABO uyumsuzluğu saptanmayan vakalarda Coombs pozitifliği varsa, minor kan grubu uyumsuzluğu düşünülmelidir.² Ancak bizim vakamızda olduğu gibi; minor kan grubu uyumsuzluğunda her zaman Coombs pozitifliği bulunmayabilir. Bu nedenle Rh ve ABO uyumsuzluğu olmayan YHH'nda; Coombs pozitifliği olmasa bile, hemoliz bulgularının varlığında minor kan grubu uyumsuzluğu araştırılmalıdır. Minör kan grubu antijenleri C, c, E, e, Kell, Duffy, Diego, Kidd ve MNSs antijen sistemleri olup; bunlardan anti-Kell, anti-E ve anti-c minör kan grubu uyumsuzlukları daha sık görülmektedir.^{2,3} Minor kan grupları arasında en ağır klinik tabloyu anti-c antikorları oluşturmaktadır.²⁻⁵ Sunduğumuz vakada kan değişimi ihtiyacı olmadı. Ancak; devam eden hemoliz nedeniyle tekrarlayan fototerapi ve IVIG tedavisi ile gelişen anemi nedeniyle transfüzyon ihtiyacı oldu.

Bizim olgumuzda anne ve bebek kan grubu ORh (+) ve direkt Coombs testi negatif bulundu. Ancak hastanın beslenmesi iyi olmasına rağmen fototerapi tedavisi sonrası hızlı yükselen indirekt hiperbilirübinemi değerleri saptandı. Hastanın tetkiklerinde retikülositoz ve periferik yaymada hemoliz bulgularının saptanmasından sonra hastada subgrup uyumsuzluğu düşünüldü. Yapılan inceleme ile hastaya anti-E subgrup kan uyumsuzluğu tanısı konuldu. Minör kan grubu uyumsuzluğunda patofizyoloji Rh uyumsuzluğuna benzerdir. Antijenik uyarı ile annede önce IgM, daha sonra IgG yapısında antikorlar gelişir ve annede indirekt Coombs pozitifliğine neden olur. IgG yapısındaki antikorlar plasentayı geçer; bunun sonucunda fetus ve yenidoğanda değişik düzeylerde hemolitik hastalığa sebep olurlar.^{2,6}

Subgrup kan uyumsuzluğuna bağlı hemolitik hastalık olgularında; subklinik hemolizden exchange transfüzyon gerektiren hiperbilirübinemiye kadar^{2,6-7} ya da hidrops fetalisten⁸ uzamış sarılığa² kadar değişik klinik tablolar görülebilir. Subgrup kan grubu uyumsuzluğuna bağlı klinik bulguların değişkenliği E kan grubu uyumsuzluğu için de geçerlidir. To ve arkadaşları⁸ gebeliğin 15. haftasında tarama testi ile annede indirekt Coombs testi pozitifliği saptadıkları ve doğum

sonrası dönemde anti-E pozitifliği saptanan bir yenidoğanda belirgin hiperbilirübinemi gelişmediğini bildirmişlerdir. Bunun yanında; Sarıcı ve arkadaşları⁹ ise anti-E'ye bağlı hemolitik hastalık tanısı koydukları ve doğum sonrası dördüncü günde iki kez exchange transfüzyon gerektiren ağır hiperbilirübinemi ortaya çıkan bir yenidoğan bildirmişlerdir.

Ayrıca hastamızda olduğu gibi; Onesimo ve arkadaşları¹⁰ E subgrup uyumsuzlığında fototerapi ve intravenöz immünglobulin tedavisi ile başarılı sonuçlar aldıklarını bildirmişlerdir. Özcan ve ark. minör kan grubu uyumsuzluğu bulunan yenidoğanlarda direkt Coombs testinin pozitif⁷ ya da negatif olabileceğini^{6,8} bildirmiştir. Subgrup kan uyumsuzluklarında direkt Coombs testi genellikle %33 oranında pozitif bulunur.^{2,6,10} Bu nedenle E kan grubu uyumsuzluklarında direkt Coombs testinin pozitif⁷ veya negatif^{6,8} olabileceği akılda tutulmalıdır.

Sonuç olarak; hemoliz bulguları olan, dirençli sarılık şikayetiyle getirilen ve direkt Coombs testi negatif veya pozitif saptanan yenidoğanlarda minör kan grubu uyumsuzluklarının da araştırılması gerektiği unutulmamalıdır. Bu hastalarda; birkaç hafta içinde derin anemi gelişme riski nedeniyle, hastaların taburcu olduktan sonra da yakın takibi gerekir.¹¹

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Çalışma tasarımı: AŞ; veri toplama:AŞ,KÇ; veri analizi/ yorumlama: AŞ, KÇ, AMŞ, CHR; yazı taslağı:AŞ,AMŞ,CHR; kaynak taraması: AŞ,AMŞ; içeriğin eleştirel incelemesi:AŞ,CHR.

Etik Kurul: Vaka raporu olması neden ile yayınlanması için yazılı hasta onamı, hastanın ebeveynlerinden alınmıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek bildirmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Özkaya H, Bahar A, Özkan A, Karademir F, Göçmen İ, Mete Z. İndirekt hiperbilirübinemili yenidoğanlarda ABO, Rh ve subgrup (Kell, c, e) uyumsuzlukları. Türk Pediatri Arşivi 2000; 35: 30-35.
2. Can E, Özkaya H, Meral C, Süleymanoğlu S, ve ark. Anti-C'ye bağlı yenidoğanın hemolitik hastalığı ve uzamış sarılığı: Üç vaka takdimi. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2009; 52: 88-90.
3. Tekşam Ö, Mercan YE, Kazancı E, Yiğit Ş. Bir yenidoğanda anti-E antikorlarına bağlı olarak gelişen hemolitik hastalık. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2005; 48: 239-241.
4. Özkaya H, Karademir F, Süleymanoğlu S, ve ark. Yenidoğanın anti-E antikoruna bağlı hemolitik hastalığı- olgu sunumu. Nobel Medicus 2006; 2: 24-26.
5. Liley HG. Immune hemolytic disease of the newborn. In: Nathan DG, Oski FA, (eds). Hematology of Infancy and Childhood (7th ed). Vol 1. Philadelphia: WB Saunders, 2009:89-92.
6. Gökçe İK, Güzoğlu N, Öncel MY, Çalışıcı E, Canpolat FE, Dilmen U. Yenidoğan döneminde anemi ile semptom veren mimör kan grubu (anti-C ve anti-E) uyumsuzluğuna bağlı hemolitik hastalık. Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi 2014; 1: 32-34.
7. Özdemir ÖMA, Küçüktaşçı K, Şahin Ö, Eliaçık Ç, Ergin H. Yenidoğanda anti-E'ye bağlı subgrup uyumsuzluğu: İki olgu sunumu. Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2014; 15: 77-78.
8. Baş EK, Bülbül A, Uslu S, Arslan S, Çelik M, Nuhoglu A. Nadir bir durum: anti-E'ye bağlı subgrup uyumsuzluğu. Türk Pediatri Arşivi 2013; 48: 80-81.
9. Sarıcı SU, Alpaz F, Yesilkaya E, Özcan O, Gökçay E. Hemolytic disease of the newborn due to isoimmunization with anti-E antibodies: a case report. Turk J Pediatr 2002; 44: 248-250.
10. Onesimo R, Rizzo D, Ruggiero A, Valentini P. Intravenous immunoglobulin therapy for anti-E hemolytic disease in the newborn. J Matern Fetal Neonatal Med 2010; 23: 1059-1061.
11. Tanrıverdi S, Atik S. Anti-E subgrup uyumsuzluğu ve Herediter Sferositoza bağlı ciddi hiperbilirübinemi: Yenidoğan olgu sunumu. Forbes Tıp Dergisi 2022; 3: 91-94.