

OLGU SUNUMLARI

Bu kitapta yayınlanan yazıların her türlü yayın hakkı KATKI PEDIATRİ DERGİSİ'ne aittir. Yazıların bilimsel içeriğinden yazar(lar) sorumludur. İçindeki yazıların tamamı veya herhangi bir parçası Katkı Pediatri Dergisi Yayın Kurulu'ndan izin alınmadıkça başkalarının yayımlanamaz, çoğaltılamaz.

Web://<http://www.pediatric.hacettepe.edu.tr>
e-mail: pedbas@hacettepe.edu.tr

KATKI Pediatri Dergisi

Yıl: 2014 • Sayı: 3 • Ay: Mayıs - Haziran

YAYIN SAHİBİ

**Hacettepe Pediatri Eğitimi Geliştirme ve Destekleme Derneği adına
Prof. Dr. Gülsev Kale**

SORUMLU YAZI İŞLERİ MÜDÜRÜ

Prof. Dr. Gülsev Kale

YAYIN İDARE MERKEZİ ADRESİ

**Ali Suavi Sok. 23/64 Maltepe / Ankara
Tel: 0-312 232 44 25**

YAYININ TÜRÜ

Yerel süreli yayın

YAYIN ŞEKLİ

2 Aylık - Türkçe

BASIM

**Alp Ofset Matbaacılık Mak. San. ve Tic. Ltd. Şti
Ali Suavi Sok No: 60 Maltepe / Ankara
Tel: 0-312-230 09 97**

BASIM TARİHİ / YERİ

Temmuz 2015 / ANKARA

KATKI

Pediatric Dergisi

*Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
ve Çocuk Sağlığı Enstitüsü yayınıdır*

CİLT: 36 SAYI: 3 YIL: 2014

EDİTÖR

Prof. Dr. Gülsev KALE

SAYI EDİTÖRÜ

Prof. Dr. Hasan ÖZEN

YAYIN KURULU

Prof. Dr. Hasan ÖZEN

Prof. Dr. Ali DÜZOVA

Prof. Dr. Göknur HALİOĞLU

Prof. Dr. Ayşe KORKMAZ TOYGAR

Doç. Dr. Gülen Eda UTİNE

Doç. Dr. Şule ÜNAL

YÜRÜTME KURULU

Dr. Gözdem KAYKI

Dr. Seda KARAALİ

Dr. Musa Gürel KUKUL

DANIŞMA KURULU

Prof. Dr. Gülsev KALE

Prof. Dr. Ayfer ALİKAŞİFOĞLU

Prof. Dr. Mehmet CEYHAN

Prof. Dr. Orhan DERMAN

Prof. Dr. Aysel YÜCE

Prof. Dr. Elif Nursel ÖZMERT

Prof. Dr. Osman Koray BODUROĞLU

Prof. Dr. Emine Nural KİPER

Prof. Dr. Mualla ÇETİN

Prof. Dr. Süheyla ÖZKUTLU

Prof. Dr. Turgay COŞKUN

Prof. Dr. Nesrin BEŞBAŞ

Prof. Dr. Murat YURDAKÖK

Prof. Dr. Dilek YALNIZOĞLU

Prof. Dr. Canan AKYÜZ

Prof. Dr. Seza ÖZEN

Prof. Dr. Kadriye YURDAKÖK

Doç. Dr. Özlem TEKŞAM

Doç. Dr. Deniz Nazire ÇAĞDAŞ AYVAZ

Doç. Dr. Benan BAYRAKCI

SORUMLU YAZI İŞLERİ MÜDÜRÜ

Prof. Dr. Gülsev KALE

İçindekiler

Stafilokokal Haşlanmış

Deri Sendromu243

Dr. Işıl İnan Erdoğan

Dr. Ali Bülent Cengiz

Aksayan Çocuğa Yaklaşım251

Dr. Damla Hanalioğlu

Dr. Özlem Tekşam

Lökositoz267

Dr. İrem İyigün

Dr. Betül Tavit

DRESS Sendromu285

Dr. Gözdem Kaykı

Dr. Özge Uysal Soyer

Kolestatik Hastalıklar295

Dr. Seda Karaali

Dr. Hasan Özen

Purpura Fulminans311

Dr. Yağmur Ünsal

Dr. Şule Ünal

Sinüzoidal Obstrüksiyon Sendromu

(Venooklüziv Hastalık)321

Dr. Emre Göçer

Dr. Barış Kuşkonmaz

Ensefalit333

Dr. Elif Arslanoğlu

Dr. Ali Bülent Cengiz

Guillain-Barré Sendromu341

Dr. Aslı Turgutoğlu Yılmaz

Dr. Banu Anlar

ISSN 1300 - 4336

STAFİLOKOKAL HAŞLANMIŞ DERİ SENDROMU

İşıl İnan Erdoğan*, Ali Bülent Cengiz**

Olgu sunumu

İki yaş üç aylık erkek hasta çocuk acil polikliniğine üç gündür devam eden kulaklarda, gözlerde, aksillada ve inguinal bölgede belirgin şişlik ve kızarıklık şikayetiyle başvurdu. Lezyonlarında kaşıntı belirgin değil iken ağrı hissinin mevcut olduğu belirtildi. Eşlik eden solunum sıkıntısı belirtileri mevcut değildi. Bilinen allerji öyküsü olmayan hastanın son bir ayda ilaç kullanım öyküsü olmadığı öğrenildi. Bir ay önce geçirilmiş üst solunum yolu enfeksiyonu ve takip eden dönemde gastroenterit öyküsü mevcuttu. Fizik muayenesinde vital bulguları normal sınırlarda olan hastanın aksiller, inguinal bölgede kızarıklık ve göz çevresi, ağız çevresinde ödem mevcuttu. Uvula ödemi olmayan hastanın diğer fizik muayene bulguları normaldi. Bakılan tam kan sayımı, biyokimya parametreleri, tam idrar tetkiki, eritrosit sedimentasyon hızı ve C-reaktif protein değerleri normal aralıklarda olan hastada bu tablonun allerjik bir reaksiyona bağlı olabileceği düşünülerek 1mg/kg feniramin maleat intravenöz (İV) uygulandı. Döküntülerinde bir miktar solma olan hasta 2mg/kg/gün hidrokortizon klorür oral yolla reçete edilerek iki gün sonra kontrole gelmek üzere taburcu edildi. İki gün sonra çocuk acil polikliniğinde tekrar değerlendirilen hastanın fizik muayenesinde aksiller, servikal ve inguinal bölgelerde ciltte kızarıklığın devam ettiği, ek olarak yüzde perioral, periorbital bölgede ve boyunda belirgin olan soyulmanın, gözlerde şişliğin, konjonktivalarda hiperemi ve pürülan akıntının geliştiği gözlemlendi. (Şekil-1) Vital bulguları stabil olan ve ateşi olmayan hastanın diğer fizik muayene bulgularının normal olduğu saptandı. Hastanın tekrarlanan tam kan sayımı, biyokimya parametreleri ve C-reaktif protein tetkiklerinin sonuçları normal değerlerde bulundu. Hasta-

* Araştırma Görevlisi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

** Pediatri Profesörü, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Enfeksiyon Bilim Dalı

nın gözündeki pürülan akıntıdan yayma yapıp gram boyama ile boyandı ve gram pozitif kok kümeleri gözlendi. Püy aerob kültürüne ek olarak boğaz ve kan aerob kültürleri de gönderildi. Haşlanmış deri sendromu düşünülen hasta hastaneye yatırılarak ampirik olarak İV sulbaktam ampisilin ve teikoplanin tedavileri başlandı. Hastanın takibinde püy aerob kültürü ve boğaz aerob kültüründe *S. aureus* üremesi tespit edildi. Hastanın kan aerob kültüründe üreme olmadı. On günlük İV antibiyotik tedavisi sonrası bulguları düzelen hasta şifa ile taburcu edildi.

STAFİLOKOKAL HAŞLANMIŞ DERİ SENDROMU

Stafilokokal haşlanmış deri sendromu nadir görülen bir hastalık olup prevalansı genel popülasyonda bir milyonda 0.09 – 0.56 vaka iken daha sık görüldüğü yenidoğan döneminde prevalansı 1 milyonda 250 vakadır. Sıklıkla beş yaş altı çocuklarda, yaz ve sonbahar aylarında görülür. Çocuklarda öncesinde sıklıkla hafif üst solunum yolu enfeksiyon bulguları olabilir. Çocuk yaş grubunda insidansın fazla olmasının nedeni olarak çocukların stafilokokal toksin-



Şekil 1. Hastanın fizik muayenesinde bilateral gözlerde şişlik, konjunktivada hiperemi, pürülan akıntı, perioral ciltte soyulma saptanmıştır.

lere karşı koruyucu antikorları henüz üretememiş olmaları ya da böbreklerin eksfoliatif toksinleri atamaması gösterilmiştir.

Patogenez

Patogenezinde *S. aureus* faj grup 2 serotiplerinin (3A, 3B, 3C, 55, 71, Metisilin rezistan *S. aureus* (MRSA)) serin proteaz etkili eksfoliyatif toksin (Epidermolitik toksin-A [ET-A], epidermolitik toksin-B [ET-B]) salınımı rol oynar. Haşlanmış deri sendromlu çocuklarda *S.aureus* izole edilen vakaların %51'inde her iki epidermolitik toksin de izole edilirken %30 vakada sadece ET-A, %19 vakada ise sadece ET-B izole edilmiştir. Epidermolitik toksin yüzeyel epidermisteki desmozomal kaderinlerin içerdiği, spesifik olarak stratum granulosum tabakasında bulunan, keratinosit adezyonundan sorumlu bir protein olan desmoglein-1'i hedef alarak onu inaktive eder. Bu durum hücre adezyonunda azalmaya neden olarak epidermiste bül oluşumuna ve soyulmaya yol açar. Mukoza yapısında da desmoglein-1 bulunmakla birlikte desmoglein ailesinin başka bir üyesi olan desmoglein-3'ün baskın olması nedeniyle mukozalar korunmuştur.

Tarihçe

İlk olarak 1891 yılında haşlanmış deri sendromu ile *S. aureus* ilişkisi tanımlanmış olup, 1967 yılında Edmond Lowney tarafından haşlanmış deri görünümü olan ve kültürde *S. aureus* üremesi tanımlanan bir vaka bildirilmiştir. 1970 yılında ise ilk kez soyulmadan sorumlu toksinlerin izolasyonu sağlanmıştır.

Klinik Bulgular

Hastalığın klinik bulguları arasında irritabilite, ateş gibi spesifik olmayan semptomların yanında sağlam yüzeyel epiderminin teğetsel baskı uygulanması sonucu soyulması şeklinde tanımlanabilecek olan 'Nikolsky' işaretinin pozitifliği gibi daha spesifik bulgular yer almaktadır. İlk olarak eritematöz, hassas plaklar şeklinde ortaya çıkan döküntüler saatler içinde skarlatiniiform eritemlere dönüşerek frajil büllerin oluşumuna ve takibinde soyulmaya yol açar. Yüz, aksilla ve boyun derisinde tutulum sık görülür. Perioral ve periorbital bölgede fissür oluşumu eşlik edebilir. Takip eden on gün içinde ikinci bir soyulma periyodu görülebilmekle beraber genellikle on dört gün içinde deri lezyonları iz bırakmadan iyileşir. Soyulmuş deri sıvı kaybı, dehidratasyon, vücut sıcaklığının disregülasyonuna neden olabilmekte ve sekonder enfeksiyonlara zemin oluşturabilmektedir.

Klasik ağır seyirli haşlanmış deri sendromu yanında hafif klinik seyirli formlar da bildirilmiştir. Hafif hastalık formları döküntünün başlangıcından 2-10 gün önce gözlenen yüzde impetigo sonrasında geçici jeneralize eritematöz maküler döküntü ile beraber sıklıkla kıvrım bölgelerinde görülen lokalize deri soyulmalarıyla karakterizedir. Bül oluşumu nadirdir ya da hiç görülmez. ‘Nikolsky’ işareti negatiftir. Hastalarda hafif halsizlik ve ateş görülebilir ancak hipotansiyon ve şok bulguları gözlenmez. Tam kan sayımı değerleri, C-reaktif protein seviyeleri normal ve klinik gidiş iyi prognozladır. Tedavi ile 5-10 gün içinde deri lezyonları tamamen kaybolur. Bu hafif seyirli form literatürde az bildirilmekle birlikte ağır seyirli haşlanmış deri sendromundan daha sık gözleendiği ancak farklı gruplar altında yanlış isimlendirildiği düşünülmektedir. Hubiche ve arkadaşlarının bildirdiği beş hafif seyirli vakada tüm *S. aureus* suşlarının aynı genetik karakteristiğe sahip olup eksfoliatif toksin-A üreten epidemik klonu ait olduğu gösterilmiştir. Sıklıkla yenidoğan döneminde görülen ağır gidişli formun aksine hafif gidişli formun 7-48 aylık çocuklar arasında görülmüş olması, ağır seyirden sorumlu tutulan antikor yetersizliği ve toksinlerin böbreklerden az atılımının yaş artışıyla beraber düzelmesi sonucu antikor oluşumunun artışı ve toksinlerin böbrekler aracılığıyla daha fazla temizlenmesi ile ilişkilendirilmiştir.

Tanı

Toksinlere bağlı oluşumlarından dolayı büllelerin içindeki sıvı sterilidir. *S. aureus* enfeksiyon sahasından, sıklıkla da nazofarinksten izole edilebilir. Kan kültürleri çocuklarda sıklıkla negatif olduğundan tanıda yardımcı değildir. Ancak erişkin hastalarda kan kültürleri sıklıkla pozitif olup tanıda yardımcıdır.

Stafilokokal haşlanmış deri sendromu tanısında cilt biyopsisi önemlidir. Mikroskopik inceleme stratum korneum altında yüzeyel intraepidermal ayrılma-yı gösterir. İntraepidermal ayrılma desmoglein-1 isimli spesifik bir bağlayıcı peptidin stafilokokal eksfoliatif toksin tarafından yıkımı sonucunda görülür.

Ayırıcı Tanı

Hastalığın ayırıcı tanısında ateş ve ciltte döküntü, bül oluşumu ve soyulmalarla giden diğer durumlar bulunmaktadır. Bunların arasında Kawasaki sendromu, Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekrolizis, toksik şok sendromu, enteroviral enfeksiyonlar, eozinofili ve sistemik semptomlarla giden ilaç döküntüsü (DRESS) sendromu ve streptokokal enfeksiyonlar yer almaktadır.

Kawasaki sendromu beş günden uzun süren ateşe eşlik eden aşağıda sıralanmış kriterlerden dördünün birlikteliği ile giden bir tablo olup bu kriterler; 1) ekstremitelerde akut dönemde el ve ayaklarda eritem ve ödem oluşumu, kronik dönemde parmak uçlarında soyulma; 2) deri döküntüsü (veziküler olmamalıdır); 3) eksüdatif olmayan konjonktival hiperemi; 4) ağız ve boğazda eritem, kırmızı çilek dili görünümü; ve 5) tek taraflı en az 1.5 cm çapında servikal lenfadenopatidir.

Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekrolizis ciddi mukokutanöz epidermolitik ilaç reaksiyonu spektrumunun iki ucu olarak düşünülebilir. Allopürinol, antibiyotikler, antikonvülzanlar, oksikam tipi steroid olmayan antienflamatuar ilaçlar (NSAID) bu hastalık spektrumuna neden olan ajanlardır. Mukozal tutulum, epidermis dermis bileşkesinde deride ayrılma ile haşlanmış deri sendromundan ayrılır. ‘Nikolsky’ işareti pozitifdir. Mortalite Stevens-Johnson sendromunda %1-5 iken, toksik epidermal nekroliziste %25-30’a ulaşır. Cilt lezyonları sekelle iyileşebilir. Toksik epidermal nekrolizis sonrası dispigmentasyon, onikolizis, korneal skar oluşumu, subkonjonktival fibrozis, fotofobi, körlük gibi oküler komplikasyonlar, kronik bronşit, bronşiektazi gibi pulmoner komplikasyonlar, dental ve oral kavite hastalıkları, genitoüriner sistemde adezyonlar, üretral stenoz, disparoni ve gastrointestinal sistemde özefagus striktürleri görülebilen komplikasyonlar arasındadır. Ayırıcı tanıda cilt biyopsisi faydalıdır. Kanıtlanmış spesifik bir tedavisi olmayıp yüksek doz intravenöz immünglobülin (3g/kg toplam doz) erken aşamada verildiğinde Fas-FasL aracılı keratinosit apoptozunu inhibe ederek faydalı olabilir.

Stafilokokal toksik şok sendromu da haşlanmış deri sendromu gibi ekfoliatinlerle ilişkilidir. Ateş ve döküntüye ek olarak haşlanmış deri sendromundan farklı olarak peteşiler, el ve ayak içlerinde soyulma görülür. Haşlanmış deri sendromunda ise yüz ve katlantı bölgelerinin tutulumu daha sık olup ‘Nikolsky’ işareti pozitifdir. Sistemik bulguları arasında 38.9 °C’yi aşan ateş, hipotansiyon (sistolik kan basıncı < 90 mmHg), diffüz maküler eritrodermi ve gastrointestinal sistem tutulumu, böbrek yetmezliği, hepatik enflamasyon, trombositopeni, santral sinir sistemi tutulumu gibi çoklu organ tutulumu görülür.

Koksaki virüs, ekovirus ve enterovirus tip 71 gibi insan enteroviruslarıyla enfeksiyon durumunda da bül oluşumu görülebileceğinden enteroviral hastalıklar ayırıcı tanıda akılda tutulması gereken hastalık grubudur. Haşlanmış deri

sendromundan farklı olarak el ayak ağız hastalığında olduğu gibi epidermal nekroliz, keratinosit diskeratozu, epidermal–dermal ayrılma ve mukokütanöz bül oluşumu görülebilir. Stevens-Johnson sendromuna benzer fizyopatolojide oluşmasına rağmen ondan farklı olarak oral mukoza tutulumu görülmez. Cilt tutulumu vücut yüzey alanının %10'u ile sınırlıdır.

DRESS sendromu antikonvülzanlar ve sülfonamidler ile ilişkili olarak görülebileceği gibi pek çok ilaç bu sendroma neden olabilmektedir. Deri biyopsisinde papiller dermiste görülen perivasküler lenfositler, eozinofiller ve atipik lenfositler görülür.

Mortalite

Erişkin yaş grubundaki vakalarda eşlik eden komorbid durumlara bağlı olarak mortalite oranları %40-63 gibi yüksek oranlara ulaşırken çocuk yaş grubundaki vakalarda mortalite %3.6-11 şeklinde rapor edilmiştir. Mortalite nedenleri arasında sepsis, bakteriyel süperenfeksiyonlar ve elektrolit imbalansı başlıca nedenlerdir.

Tedavi

Yaklaşım ve tedavide öncelikle vital bulguların değerlendirilmesi, gerekli sıvı desteğinin sağlanması, enfeksiyon odağının araştırılması, ayırıcı tanıda değerli olması nedeniyle yakın zamanda ilaç kullanım öyküsünün sorgulanması, tanı ve tedaviye yönelik tetkiklerin planlanması önemlidir. Bunlar arasında tam kan sayımı, biyokimya parametreleri, eritrosit sedimentasyon hızı, C-reaktif protein, kan kültürü, boğaz kültürü, yaralardan alınan püy kültürü ve MRSA taşıyıcılığına yönelik burun sürüntü kültürü bulunmaktadır. Sıvı-elektrolit desteğinin uygun şekilde düzenlenmesi açısından aralıklı kan gazı elektrolit takibi önerilmektedir.

Tedavide antibiyotik tedavisinin erken zamanda başlanması önemlidir. Vücutta dolaşan ekzotoksin antikorlar tarafından nötralize edilene ya da böbreklerle atılana kadar hastalık 24-48 saat daha ilerlemeye devam edecektir. Tedavide penisilinaza dirençli penisilinler (flukloksasilin, 50-100mg/kg/gün, dört dozda, İV), penisilin allerjisi durumunda klaritromisin ya da sefuroksim kullanılabilir. Bu tedavilerle düzelmeyen vakalarda MRSA ile enfeksiyon düşünülüp vankomisine geçilmelidir. Eşlik eden konjunktivit tablosuna yönelik topikal antibiyotik tedavileri eklenmeli, genel durumu kötü hastalarda ekzotoksinlere karşı antikor içermesi nedeniyle 10mg/kg taze donmuş plazma desteği veril-

melidir. İntravenöz immünglobülin tedavisinin (0.4gr/kg/doz, 5 günlük rejim) hastanede yatış süresini uzattığını gösteren çalışmalar nedeniyle kullanımı tartışmalıdır. Hasarlı deride iyileşmeyi arttırmak ve sekonder enfeksiyonları önlemek amacıyla yara örtüleri kullanılabilir. Analjezi amacıyla asetaminofen, opioidler (fentanil) ve sedasyon amacıyla midazolam kullanılabilir.

KAYNAKLAR

1. Amagai M, Stanley JR. Desmoglein as a target in skin disease and beyond. *J Invest Dermatol.* 2012; 132: 776–784.
2. Blyth M, Estela C, Young AE. Severe staphylococcal scalded skin syndrome in children. *Burns.* 2008; 34: 98-103.
3. Braunstein I, Wanat KA, Abuabara K, et al. Antibiotic sensitivity and resistance patterns in pediatric staphylococcal scalded skin syndrome. *Pediatr Dermatol.* 2014; 31: 305-308.
4. Courjon J, Hubiche T, Phan A, et al. Skin findings of *Staphylococcus aureus* toxin-mediated infection in relation to toxin encoding genes. *Pediatr Infect Dis J.* 2013; 32: 727-730.
5. Handler MZ, Schwartz RA. Staphylococcal scalded skin syndrome: diagnosis and management in children and adults. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014; 28: 1418-1423.
6. Harr T, French LE . Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2010; 5: 39.
7. Hubiche T, Bes M, Roudiere L, et al. Mild staphylococcal scalded skin syndrome: an underdiagnosed clinical disorder. *Br J Dermatol.* 2012; 166: 213-215.
8. Lamand V, Dauwalder O, Tristan A, et al. Epidemiological data of staphylococcal scalded skin syndrome in France from 1997 to 2007 and microbiological characteristics of *Staphylococcus aureus* associated strains. *Clin Microbiol Infect.* 2012; 18: 514-521.
9. Li MY, Hua Y, Wei GH, et al. Staphylococcal scalded skin syndrome in neonates: an 8-year retrospective study in a single institution. *Pediatr Dermatol.* 2014; 31: 43-47.
10. Lipový B, Brychta P, Chaloupková Z, et al. Staphylococcal scalded skin syndrome in the Czech Republic: an epidemiological study. *Burns.* 2012; 38: 296-300.
11. Oliveria ARS, Aires S, Faria C et al. Staphylococcal scalded skin syndrome. *BMJ Case Rep* 2013.

AKSAYAN ÇOCUĞA YAKLAŞIM

Damla Hanalioğlu*, Özlem Tekşam**

Olgu Sunumu

Altı yaşında kız hasta, yaklaşık üç ay önce başlayan, başvurudan iki hafta önce yürürken düşme sonrasında ortaya çıkan ve giderek artan sağ bacak ağrısı şikâyeti ile çocuk acil polikliniğine başvurdu. Hikâyeden, eklem şişliği ya da kızarıklığı olmadığı, hastanın yürürken aksamasının giderek belirginleştiği ve sağ bacağını hareket ettirememeye başladığı, bu nedenle daha önce iki kez doktora başvurduğu, son iki hafta içinde birkaç gün süren boğaz ağrısı ve ateş nedeniyle oral antibiyotik tedavisi aldığı öğrenildi. Fizik muayenesinde sağ dizde hareket kısıtlılığı, sağ diz ağrısı ve yürürken belirgin aksaması olduğu görüldü. Diğer sistem muayeneleri doğal olarak değerlendirildi. Laboratuvar bulgularında lökosit: $7.100/\text{mm}^3$, hemoglobin: 10,5 gr/dl, trombosit: $428.000/\text{mm}^3$, eritrosit sedimentasyon hızı: 100 mm/saat, C-reaktif protein: 1,45 mg/dl idi. Periferik yaymasında %16 oranında atipik hücre görüldü. Bilateral alt ekstremiteye ait direkt grafilerinde sağ tibia proksimal metafizinde belirgin destrüksiyon ve periost reaksiyonu mevcuttu. Periferik yayma ve radyolojik bulguları ile hastada öncelikli olarak lösemi tanısı düşünüldü. Kemik iliği aspirasyonunda silme L1 tipi blastik hücreler görüldü ve hasta B hücreli akut lenfoblastik lösemi tanısı aldı.

AKSAYAN ÇOCUĞA YAKLAŞIM

Yürüme; duruş ve salınım fazı olmak üzere simetrik ve ritmik olarak birbirini takip eden hareketler topluluğudur. Bunlardan duruş fazı yürüme döngüsünün %60'ını oluşturur ve ekstremiteler yerle temas halindedir. Salınım fazı ise yürümenin ilerleme safhasını oluşturur ve ekstremiteler boşluktadır. Yürümenin

* Araştırma Görevlisi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

** Pediatri Doçenti, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Acil Ünitesi ve Genel Pediatri Polikliniği

paterni cinsiyete, yaşa ve vücut yapısına göre değişmektedir. Üç yaşında iken matür yürüme paterni, yedi yaşındayken de yetişkine benzer yürüme paterni kazanılmış olur.

Aksama ya da topallama, genellikle ağrı, kuvvetsizlik veya deformite gibi bir sebeple çocuğun yaşına, cinsiyetine ve vücut yapısına uygun yürüme şeklinden sapma olarak tarif edilmektedir. Çocuk acil servislerine çok sık başvuran bu hastaların ayırıcı tanısını yapmak çoğu zaman zordur, ancak aksama ciddi olarak ele alınması gereken önemli bir şikâyettir. Aksamaya neden olabilecek durumlar basit, önemsiz nedenlerden hayatı tehdit eden nedenlere kadar değişkenlik gösterebilir. Böyle bir durumda esas olan hayatı tehdit eden ve tedavi edilmesi gereken önemli hastalıkları ayırt etmektir. Altta yatan nedenin aydınlatılabilmesi için titiz bir değerlendirme yapılmalıdır. Çocuk acil polikliniklerine yapılan her 100 başvurudan 4'ü, akut ortaya çıkan aksama veya basamama-yürüyememe nedeniyle olmaktadır.

Anormal yürüyüş; antaljik ve antaljik olmayan yürüyüş olarak iki gruba ayrılır. Antaljik yürüyüş yürümenin duruş fazının kısalması ile karakterize, etkilenmiş bacakta ağrının önlenmesi ya da azaltılması amacıyla ortaya çıkan kompanse edilebilir bir yürüyüş şeklidir. Antaljik olmayan yürüyüşün ise farklı tipleri vardır (stepaj, trandelenburg gibi) ve genellikle acil tedavi gerektirmez. Çocuklarda görülen aksamanın üç önemli nedeni vardır: Ağrı, güçsüzlük ve vertebra, pelvis ve alt ekstremitelerdeki yapısal veya mekanik anormallikler. Yürümenin paterni altta yatan nedeni göstermede yardımcı olabilir. Enfeksiyon veya travmalara ikincil gelişen ve bir ekstremitede ağrı ile sonuçlanan "antaljik" yürüyüş; serebral palsi gibi nöromusküler hastalığı olan çocuklarda daha sık görülen "stepaj" yürüyüş; gelişimsel kalça displazisi, Legg-Calve-Perthes hastalığında olduğu gibi tek taraflı gluteus medius kasının zayıflığı sonucunda gelişen "trandelenburg" yürüyüş veya bilateral olduğunda gelişen "ördek vari yürüyüş" en sık rastlanan önemli anormal yürüme patolojileridir.

Travma, çocuklarda akut başlayan aksamanın en sık nedeni olup, çocuk acile başvuruların önemli bir kısmını oluşturmaktadır. Alt ekstremiteyi etkileyen akut travmalar sonucunda kırık, incinme, burkulma ya da kontüzyon kendisini aksama olarak gösterebilir. Verilen öykü ile oluşan travma birbiri ile uyum göstermiyorsa çocuk istismarından şüphelenilmesi gerekir. Toksik sinovit, 3-10 yaş arasındaki çocuklarda kalça ağrısına bağlı gelişen aksamanın en sık nedenidir. Septik artritte kalça veya diz eklemi daha sık olarak

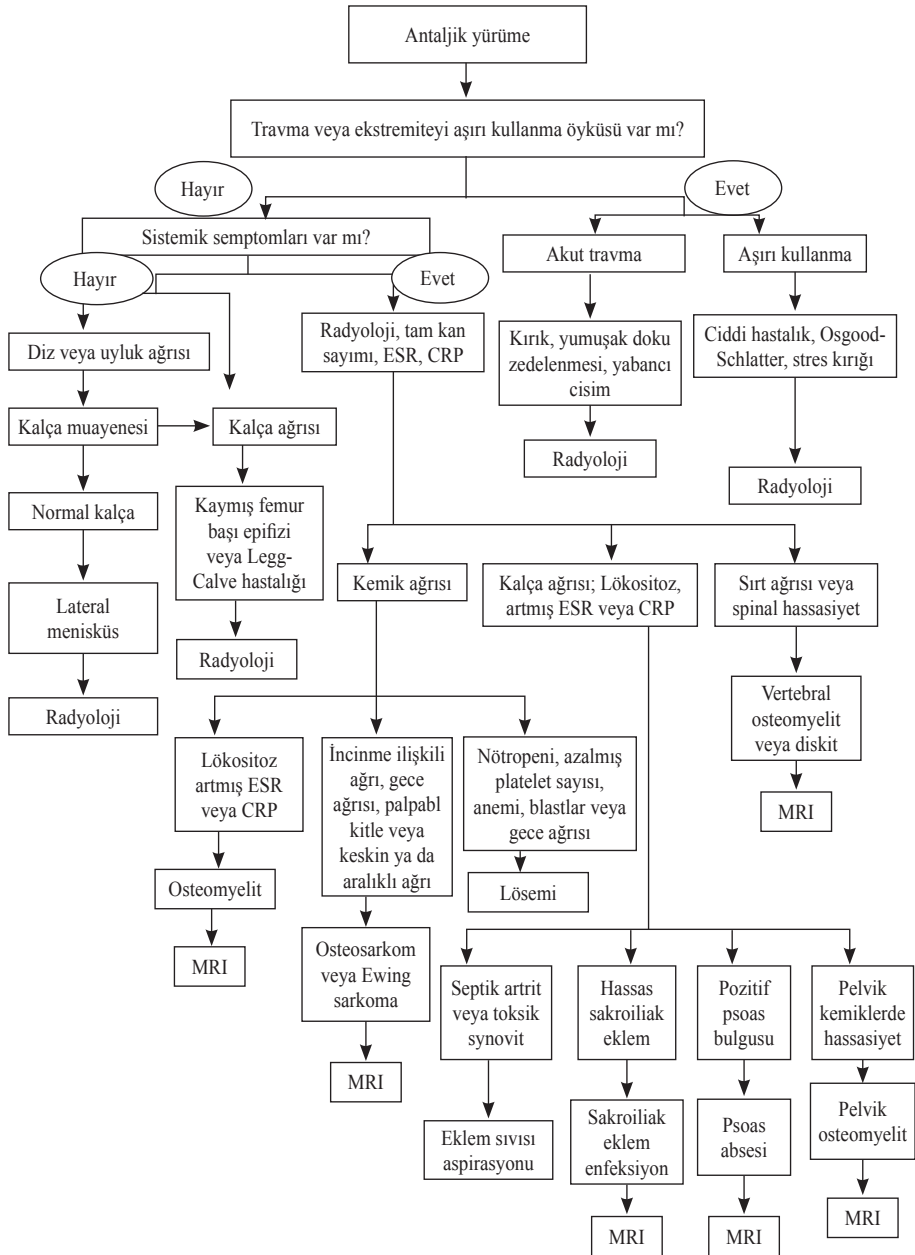
tutulur ve şiddetli ağrı nedeniyle aksamaya neden olur. Eklemeleri ve kasları ilgilendiren nörolojik ve romatolojik birçok hastalık da aksama nedeni olabilir. Aksamanın nadir görülen ancak göz önünde bulundurulması gereken önemli nedenlerinden birisi de onkolojik hastalıklardır. Tanı konulmasında gecikmenin ciddi mortalite ve morbiditeye neden olabileceği Ewing sarkomu, osteosarkom, lösemi gibi hematolojik ve onkolojik maligniteler de ilk bulgu olarak aksama ile başvurabilirler. Acil servis ortamında dikkatli ve hızlı bir şekilde yapılacak klinik değerlendirme hastayı tanıya yönelik uğraştırıcı ve zaman alıcı girişimsel işlemlerden kurtarır ve en kısa sürede uygun tedavinin başlanmasını sağlar. Çocuklarda aksamaya neden olabilecek klinik durumlar Tablo I’de özetlenmiştir. Aksayan çocuğa pratik klinik yaklaşım Şekil 1’de ve Tablo II’de verilmiştir. Aksamanın nedeni çoğunlukla öykü ve fizik muayene ile aydınlatılabilir (Tablo III ve IV) ve uygun laboratuvar yöntemleri (Tablo V) kullanılarak tanıya gidilebilir. Klinik şüpheyi doğrulamak için genellikle radyografik incelemeler gerekmektedir, ancak tanı için girişimsel işlemler nadiren gerekir. Aksama çoğunlukla travmatik veya kendi kendini sınırlayan iyi seyirli durumlardan kaynaklansa da hayatı veya ekstremitayı tehdit eden durumların ivedilikle tanınması önemlidir.

Öykü

Çocuk ve aileden detaylı bir öykü alınmalıdır. İstismar gibi şüpheli durumlarda ebeveynlerin ve çocuğun ayrı ayrı dinlenmesi önemlidir. Öyküde öncelikle ağrının varlığı ve karakteri, travma öyküsü ve eşlik eden sistemik belirti ve bulgular sorgulanmalıdır (Tablo III). Ateş, iştahsızlık, gece terlemesi, kilo kaybı gibi sistemik semptomların varlığı; enfeksiyon, inflamasyon ve malignite açısından şüphe uyandırmalıdır. İstirahat sırasında ağrı malignite belirtisi olabilir, ancak çoğunlukla gözden kaçmakta, geçici ve iyi seyirli durumlarla karıştırılmaktadır.

Fizik Muayene

Fizik muayenede temel amaç aksama tipini tanımlamak ve mümkünse ağrıyı lokalize etmektir (Tablo IV). Yürüyüş ve koşma, çocuğun dikkati dağılmışken gözlemlenirse daha iyi değerlendirilir. Birkaç yürüyüş döngüsü sistematik olarak gözlenmeli ve her iki ayak karşılaştırılmalıdır. Gövde postür anomalilerine, valgus ve varus deformitelerine dikkat edilmelidir. Antalgik ve antalgik olmayan yürüyüşün ayırt edilmesi ayırıcı tanıyı kolaylaştırabilir. (Şekil 2)



Kısaltmalar: ESR: eritrosit sedimentasyon hızı, CRP: C-reaktif protein, MRI: Manyetik rezonans inceleme

Şekil 2. Antalgik Yürüme Bozukluğuna Yaklaşım Şeması

Tablo I. Çocuklarda aksamanın ayırıcı tanısı.

Kemik	-Orak hücreli anemi	-Lyme hastalığı	-Selülit
<i>Benign neoplasm</i>	<i>Fazla kullanmaya bağlı incinme</i>	-Septik artrit	-Piyomiyozit veya viral miyozit
-Osteoblastom		<i>İnflamasyon</i>	
-Osteoid osteom	-Osteokondritis disekans	-Akut romatizmal ateş	-Yumuşak doku apsisi
<i>Konjenital nedenler</i>	-Stres kırığı	-Juvenil romatoid artrit	<i>Aşırı kullanıma bağlı</i>
-Clubfoot	<i>Travma</i>		
-Konjenital kısa femur	-İstismar	-Reaktif artrit	-Kondromalazi patella
-Gelişimsel kalça displazisi	-Kırık	-SLE	-Jumper's knee
<i>Gelişimsel nedenler</i>	İntra-abdominal durumlar	<i>Toksik sinovit</i>	-Osgood Schlatter hastalığı
-Legg hastalığı	Apendisit	<i>Travma</i>	<i>Travma</i>
-Femoral epifiz kayması	Nöroblastom	-Eklem içi yaralanma	-İstismar
<i>Enfeksiyon</i>	Psoas apsisi	Nöro-muskuler	-Yabancı cisim
-Osteomiyelit	Eklem içi durumlar	Serebral palsy	-Baker kist ruptürü
<i>Ekstremitte uzunluk farkı</i>	<i>Konjenital</i>	Menenjit	Spinal
<i>Malign neoplaziler</i>	-Diskoid lateral menisküs	Muskuler distrofi	Diskit
-Ewing sarkomu	<i>Hemartroz</i>	Miyelomeningosel	Spinal kord tümörleri
-Lösemi	-Hemofili	Yumuşak doku	Vertebral osteomiyelit
-Osteosarkom	-Travma	<i>Konjenital</i>	
<i>Osteonekroz</i>	<i>Enfeksiyon</i>	-İdiyopatik sıkı Aşil tendonu	
	-Gonore	<i>Enfeksiyon</i>	

Patoloji bölgesini belirleyebilmek için çocuk, kıyafetleri çıkarıldıktan sonra muayene edilmelidir. Ağırılık vermekten kaçındığı ekstremiteye dikkat edilmeli ve her iki taraf şişlik, kızarıklık, şekil bozukluğu yönünden asimetri varlığı açısından değerlendirilmelidir. Hassasiyeti veya herhangi bir kitle varlığını belirleyebilmek için her iki ekstremitte de palpe edilmelidir. Her bir eklemde özellikle kalçanın hareket genişliği kontrol edilmelidir.

Trendelenburg testi kalça abdükör kaslarında kuvvetsizliğe neden olan durumları tespit etmek için kullanılabilir. Çocuk etkilenmiş ekstremitte üzerinde durur ve etkilenmemiş olanı yerden kaldırır. Pozitif olan bir testte pelvis etkilenmemiş tarafa doğru düşer. Galeazzi belirtisi alt ekstremiteler arasında

Tablo II. *Aksayan çocuğa pratik yaklaşım.*

Klinik tavsiye	Kanıt düzeyi
Aşağıdaki bulgular toksik sinovitten ziyade septik artrite işaret eder • Vücut sıcaklığı >38,5°C • Etkilenen ayak üzerine ağırlık vermekten kaçınma • ESR >40 mm/saat • Beyaz küre # >12,000/mm³ • CRP > 2.0 mg/dL	C
Aksama nedeniyle başvuran ve fizik muayenesinde fokal bulguları olan hastanın değerlendirilmesinde kullanılacak ilk görüntüleme yöntemi etkilenen bölgeyi içeren ön-arka ve yan grafiler olmalıdır.	C
Aksama nedeniyle başvuran ve fizik muayenesinde fokal bulguları olmayan hastanın değerlendirilmesinde kullanılacak ilk görüntüleme yöntemi her iki alt ekstremitayı da içeren ön-arka ve yan grafiler olmalıdır.	C
Direkt grafiye ek olarak kalça ekleminde efüzyon varlığını değerlendirmek için ultrasonografi kullanılması önerilir.	C
Diğer görüntüleme yöntemleri başarısız olursa kemik tarama önerilir.	C
Enfeksiyon, inflamatuvar artrit veya malignansiden şüpheleniliyorsa tam kan sayımı, ESR ve CRP düzeylerine bakılmalıdır.	C

uzunluk farkını gösterir. Supin pozisyonunda yatmakta iken kalça ve dizler fleksiyona getirildiğinde etkilenmiş taraftaki diz diğerinden daha aşağıda görülür.

Eşlik edebilecek sistemik belirti ve bulgular yönünden spinal, nörolojik, pelvik, abdominal ve genitoüriner sistem muayenelerine özellikle dikkat edilmelidir.

Laboratuvar

Enfeksiyon, inflamasyon, artrit veya malignite şüphesi varsa tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) ve C-reaktif protein (CRP) düzeylerine mutlaka bakılmalıdır. Septik artrit düşünülüyorsa sinoviyal sıvı gram yayması, hücre sayımı ve kültürü gerekir. Enfeksiyon şüphesi varsa kan kültürü, osteomyelit şüphesi varsa ek olarak kemik doku kültürü önerilir. Özel durumlarda önerilen laboratuvar testleri Tablo V’te özetlenmiştir.

Görüntüleme

Etkilenen bölgenin ön-arka ve yan direkt grafi ile incelenmesi gerekir. Fokal bulgusu olmayan veya ağrıyı lokalize edemeyecek/tarif edemeyecek kadar küçüklerde her iki ekstremitenin de görüntülemeye dahil edilmesi önerilir. Septik artrit, osteomyelit, Legg-Calve-Perthes hastalığı, stres fraktürlerinde grafiler normal olabilir.

Tablo III. Aksayan çocuk, öyküdeki ipuçları

Belirti ve bulgu	Olası sebep
Akut başlangıçlı ağrı	Kırık
Eşlik eden karın ağrısı	Akut karın Nöroblastom Psoas apsesi
Eşlik eden sırt ağrısı	Diskit Spinal kord tümörleri Vertebral osteomyelit
Eşlik eden ateş, iştahsızlık, kilo kaybı, gece terlemesi	Malignansi Osteomyelit Romatolojik hastalık Septik artrit
Eşlik eden boyun ağrısı, fotofobi veya ateş	Menenjit
Yanıcı ağrı	Sinir tutulumu
Devamlı ağrı	Enfeksiyon Malignite
Fokal ağrı	Kırık Enfeksiyon Malignite
Artan ağrı	Malignite Osteomyelit Romatolojik hastalık Stres kırığı
Sabahları ağrı veya istirahate ağrı	Romatolojik hastalıklar
Gece ağrı	Onkolojik hastalıklar
Yansıyan ağrı	Sinir veya spinal kord tutulumu
Kanama bozukluğu	Hemartroz
Böcek ısırığı öyküsü	Lyme
Geçirilmiş diyare öyküsü	Reaktif artrit
Geçirilmiş farenjit öyküsü	Akut Romatizmal Ateş
Travma öyküsü	Kırık Eklem içi yaralanma Yumuşak doku travması
İstirahatte aralıklı ağrı	Malignite
Gezici poliartralji	Gonokok Akut Romatizmal Ateş
Sabah eklem tutukluğu	Romatizmal hastalık Stres kırığı
Aktivite ile düzelen ağrı	Romatolojik hastalık
Aktivite ile kötüleşen ağrı	Kırık Aşırı kullanıma bağlı incinme
Cinsel aktif çocuk	Gonore Reaktif artrit

Tablo IV. *Aksayan çocuk, fizik muayenedeki ipuçları*

Bulgu	Olası sebep
Abdominal kitle	Nöroblastom Psoas apsesi
Abdominal hassasiyet	Akut batın
Gluteal ve uyluklarda pili asimetrisi	Gelişimsel kalça displazisi
Baldır hipertrofisi	Musküler distrofi
Konjunktivit, entesit, oligoartrit, üretrit	Reaktif artritis
Eritema kronikum migrans	Lyme hastalığı
Eritema marjinalum	Romatizmal ateş
Kalçanın dış rotasyonda fleksiyonu	Femoral epifiz kayması
Galeazzi bulgusu	Ekstremiteler arası uzunluk farkı
Hepatomegali, splenomegali, lenfadenopati	Malignite Romatolojik hastalık
Kalça eklemi fleksiyon, abduksiyon ve dış rotasyonda	Kalça eklemde efüzyon
Eklem şişliği	Hemofili İnflamatuvar artritis Reaktif artritis Septik artritis
Lokalize kemik hassasiyeti	Ontüzyon Kırık Malignite Osteomyelit
Kalçada abduksiyon kısıtlılığı	Gelişimsel kalça displazisi
Kalçada iç rotasyon kısıtlılığı	Legg hastalığı Femoral epifiz kayması
Malar rash	SLE
Musküler artropati	Kullanılmamaya bağlı kas atrofisi
Boyun ağrısı, ense sertliği, Kerning ve Brudzinski bulguları	Menenjit
Eklemde ağrılı hareket kısıtlılığı	Septik artritis
Obesite	Femoral epifiz kayması
Isı artışı-kızarıklık	İnflamatuvar artritis Osteomyelit Septik artritis
Ağrısız, kaşıntısız, makülopapüler veya veziküler deri döküntüsü, poliartrit, tenosinovit	Gonokokal artritis
Ele gelen kemiksi kitle	Malignite
FABER testi pozitif	Sakroiliyak eklem patolojisi
Pelvik kompresyon testi pozitif	Sakroiliyak eklem patolojisi
Trendelenburg testi pozitif	Gelişimsel kalça displazisi Kalça abdüktör kas zayıflığı
Psoas bulgusu	Apendisit Psoas apsesi

Tablo V. Aksayan çocukta yardımcı laboratuvar testleri

Test	Ön Tanı	Beklenen sonuç
ANA	SLE	Pozitif
ASO	ARA	Artmış ASO titresi
Kan kültürü	Enfeksiyon	Pozitif
Kemik doku kültürü	Osteomiyelit	Pozitif
CBC	Enfeksiyon	Lökositoz ve trombositoz
	İnflamasyon	Lökositoz ve trombositoz
	Malignite	Sitopeni
Koagülasyon zamanı	Hemofili ve hemorajik efüzyon	Uzamış aPTT
CRP	Enfeksiyon	Artmış
	İnflamasyon	Artmış
	Malignite	Artmış
ESR	Enfeksiyon	Artmış
	İnflamasyon	Artmış
	Malignite	Artmış
Lyme titresi	Lyme hastalığı	Pozitif
Sinoviyal sıvı analizi	Septik artrit	Bulamik, BK >50.000-100.000/mm ³ , PNL >%75
	Transient sinovit	Berrak, BK 5000-15.000/mm ³ , PNL <%25
Sinoviyal sıvı kültürü	Septik artrit	Pozitif
	Transient sinovit	Negatif
Boğaz kültürü	ARA	Grup A beta hemolitik streptokok
Üretral, servikal, faringeal, rektal kültürler	Gonokokal artrit	<i>N. gonorrhoeae</i>
Üretral ve dışkı kültürleri	Reaktif artrit	Üretral kültürlerde <i>Chlamydia</i> , dışkı kültürlerinde <i>Salmonella</i> , <i>Shigella</i> , <i>Yersinia</i> ve <i>Campylobacter</i>

Kısaltmalar: ANA: anti nükleer antikor, SLE: Sistemik lupus eritematosus, ASO: Anti-streptolizin O, ARA: akut romatizmal ateş, CBC: tam kan sayımı, ESR: eritrosit sedimentasyon hızı, CRP: C-reaktif protein, BK: beyaz küre, PNL: polimorfonükleer lökosit

Kalça eklemünde efüzyonun gösterilmesi için ultrasonografi (USG) oldukça duyarlıdır, ancak sinoviyal sıvının steril, pürülan veya hemorajik olup olmadığı ayırımı yapılamaz. Kalça eklemünde efüzyon saptandığı takdirde, septik artrit şüphesi varsa acilen USG eşliğinde eklem ponksiyonu yapılmalı, hücre sayımı, gram boyama ve kültür için örnek alınmalıdır. Septik artrit şüphesi durumunda ponksiyon ertelenemez. Dolayısıyla gereken koşullar sağlanamadığı durumlarda iğne ile kör aspirasyon femoral ve obturatör nörovasküler yapılara zarar verme riski nedeniyle sadece deneyimli uzmanlar tarafından yapılmalıdır.

Sintigrafi, diğer yöntemler patolojiyi lokalize etmekte yetersiz kaldıysa tercih edilebilecek mükemmel bir tetkiktir. Kırıklar, stres kırıkları, osteomyelit, tümör ve metastatik lezyonların belirlenmesinde faydalıdır. Duyarlılığı yüksek olmasına rağmen özgüllüğü düşüktür.

Kortikal kemik yapılarının değerlendirilmesi için bilgisayarlı tomografi kullanılabilir. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) eklem, yumuşak doku, kırık ve medüller kemiğin değerlendirilmesinde faydalıdır. Sintigrafiden farklı olarak MRG'nin hem duyarlılığı hem özgüllüğü yüksektir. Özellikle osteomyelit, Legg-Calve-Perthes hastalığı, malignite yayılımının ya da stres kırıklarının gösterilmesinde oldukça faydalıdır.

Septik Artrit

Eklem enfeksiyonları bakteriyel, fungal, viral veya mikobakteriyal kaynaklı olup; septik artrit, piyojenik artrit, süpüratif artrit veya pürülan artrit olarak adlandırılır. Septik artrit tanımlaması daha çok bakteriyel ve fungal enfeksiyonlar için kullanılsa da bakteriyel enfeksiyonlar daha sık görülmektedir. Çocuklarda septik artrit insidansı 5-37/100.000 vaka olarak bildirilmiştir. Septik artrit, yaşamın ilk 10 yılında daha sık görülür. En sık üç yaş altındaki çocuklarda görülür. En sık kalça ve diz eklemleri etkilenmektedir. Travmaya daha fazla maruz kaldıkları için erkeklerde daha sık görülmektedir.

Risk faktörleri:

Yenidoğanlarda septik artrit için risk faktörleri şunlardır:

- Umbilikal ven kateterizasyonu
- Santral venöz kateter varlığı
- Femoral damarlardan kan alınması
- Osteomyelit

Daha büyük süt çocuğu ve çocuklarda septik artrit risk faktörleri arasında; immün yetmezlik, eklemi ilgilendiren cerrahi, hemoglobinopatiler, altta yatan artrit ve diyabet yer almaktadır.

Patogenez:

Etken patojen, eklem hematogen yolla, komşu metafizdeki enfeksiyon odağının yayılımı veya doğrudan inokülasyon yoluyla ulaşabilir. Bakteriyel artritlerde en sık hematogen yayılım görülür. Üst solunum yolu enfeksiyonu, cilt veya gastrointestinal sistem enfeksiyonları sırasında ortaya çıkan bakteriyemi sonucunda bakteriler hematogen yolla eklem aralığına ulaşır. Direkt inokülasyon, kontamine nesneyle eklem aralığına girilmesi sonucunda oluşur. Bakteriyel artritlerin önemli bir kısmında tek tip etken bulunsa da; direkt inokülasyon mekanizmasıyla gelişenlerde birden fazla etken izole edilebilir. Komşu kemik dokusundaki enfeksiyonun yayılımı sonucunda gelişen artrit en çok kalça ekleminde komşu metafizdeki osteomyelitin ilerlemesi sonucunda görülür. Osteomyelit olgularının yaklaşık olarak 1/3'üne septik artrit eşlik eder. Primer septik artritin kemik dokuya ilerleyip sekonder osteomyelite neden olması ise çok nadirdir. Yenidoğanlarda besleyici metafizyel kapillerlerin epifiz plağını perfor ederek devam etmesi ve eklem kapsülünün epifiz plağına yakın yerleşimde olması osteomyelitin ilerleyerek septik artrite neden olmasını kolaylaştırır. Sinoviyaya ulaşan bakteri, eklem kolaylıkla inoküle olduktan sonra, göreceli olarak avasküler olan bu ortamda çoğalır ve bakterilerden salınan proteolitik enzimler ile sinoviyadan salınan lizozomal enzimlerin matriksteki glikozaminoglikan ve kollajeni hasara uğratmasıyla eklem kıkırdağı destrüksiyona uğrar. Enfeksiyon ilerledikçe eklemde şişlik ve kızarıklık ortaya çıkar. Eklem içerisindeki basınç arttıkça dolaşım bozulur ve avasküler nekroza ilerleyebilir. Yine eklem kapsülünün distansiyonu eklemde gevşekliğe neden olarak uzun dönemde dislokasyon veya subluksasyon gibi sekellere neden olabilir. Bu nedenle acil cerrahi, sekellerin önlenmesi için çok önemlidir.

Mikrobiyoloji:

En sık izole edilen mikroorganizma *S. aureus*'tur. Çoğunlukla toplum kökenli metisilin dirençli *S. aureus* ile enfeksiyonlar görülmekle birlikte A grubu, B grubu streptokoklar ve *S.pneumonia* ile de enfeksiyonlar görülmektedir. Gram negatif patojenler arasında iki yaşı altı çocuklarda *K. kingella*, yenidoğan ve

cinsel aktif adölesanlarda *N. gonorrhoeae*, orak hücreli anemi olgularında *Salmonella* yer almaktadır.

Klinik:

Hastalar akut başlangıçlı ateş, eklem ağrısı, eklemde şişlik ve hareket kısıtlılığı ile başvurabilir. Ancak hastanın yaşına ve etken mikroorganizmaya göre başvuru şekli değişebilir.

Bakteriyel artrit genellikle tek eklemi, çoğunlukla da alt ekstremitayı etkiler. Diz, kalça ve ayak bilek eklemi vakaların %80'inde etkilenir. Bilateral kalça eklemi tutulumu nadirdir.

Olguların %10 kadarında birden fazla eklem tutulumu görülür. Poliartiküler enfeksiyonlar daha çok yenidoğanlarda ve belli patojenlerle (Gonokok, bazen *S. aureus*) görülür.

Yenidoğan ve üç aydan küçük bebekler; sepsisemi (emmeme, beslenememe vb.), selülit veya odağı belirlenemeyen ateş şikayeti ile başvurabilir. Etkilenen ekstremita hareket ettirildiğinde huzursuzluk, ağlama (ekstremita tutulduğunda ya da bez değişimi sırasında), ekstremitayı hareket ettirmeme (psö-doparalizi), postürel değişiklikler (aynı pozisyonda kalma vb.) ve tek taraflı şişlik gibi gizli belirti ve bulgular olabilir. Tüm yaş gruplarında ekstremitaya ağırlık vermekten kaçınma ve eklem hareket ettirildiğinde ağrı görülür. Fizik muayenede eklemde efüzyon, ısı artışı, hassasiyet ve ağrı nedeniyle hareket kısıtlılığı görülür. Komşu yumuşak doku değişiklikleri enfeksiyonun süresine ve yerine göre değişir. Ancak kalça eklemi enfeksiyonlarında yumuşak doku değişikliği beklenmez.

Septik artrit şüphesi olan hastanın değerlendirilmesinde tam kan sayımı ile beyaz küre sayısının değerlendirilmesi, ESR ve CRP faydalıdır. C-reaktif protein, özellikle >2,0 mg/dL düzeylerinde ise tanıda faydalıdır. Eritrosit sedimentasyon hızı da olguların %90'ında yüksek bulunur ancak özgüllüğü düşüktür. Beyaz küre sayısı olguların %30-60'ında artmakla birlikte özgüllüğü düşüktür.

Direkt grafilere eklem efüzyonu ile uyumlu olabilecek eklem genişliğinde artış, yumuşak doku şişliği veya osteomyelit ile uyumlu olarak periost reaksiyonu gibi değişiklikler görülebilir. Kesin tanı artrosentez ile eklem sıvısının elde edilerek analiz edilmesi ile konulur.

Toksik Sinovit

Toksik sinovit travmatik olmayan kalça ağrısının en sık sebebidir. Kalça ekleminde ağrı ve eklem hareketlerinde kısıtlılık şeklinde görülür ve konservatif tedavi ile düzelir. Tipik olarak 3-8 yaş arası çocuklarda görülür. Erkek kız oranı 2:1 olarak bildirilmiştir.

Çoğu hastada 1-3 gün süren belirtiler görülür. Ateş eşlik etmez ve hastalar toksik görünümde değildir. Toksik sinovit olan çocuklar ağrı nedeniyle kalçayı abduksiyon ve dış rotasyonda tutmayı tercih ederler. Septik artritin mutlaka dışlanması gerekmektedir. Özellikle ateşi $>38,5^{\circ}\text{C}$, ESR $>20\text{ mm/saat}$ ve CRP $>2,0\text{ mg/dL}$ olan hastalarda kalça USG yapılmalı ve tanısal artrosentez düşünülmelidir.

Tedavide nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar önerilir. Prognozu oldukça iyidir ve konservatif tedaviyle 1-4 hafta içerisinde düzelme beklenir.

Osteomiyelit

Osteomiyelit akut hematojen, subakut ve kronik olarak sınıflandırılır. Çocuklarda en sık akut hematojen osteomiyelitlerle karşılaşmaktadır. Genellikle beş yaş altı çocuklarda görülen kemik doku enfeksiyonudur. Aksama nedeniyle acile veya ortopedi kliniklerine başvuran hastalarda osteomiyelit insidansı %2 olarak bildirilmiştir. En sık etken *S. aureus* olmakla birlikte yaşa göre etken patojenler değişmektedir.

Osteomiyelit sıklıkla uzun kemiklerin metafizlerinde görülür. Patojen buradan havers ve volkman kanalları aracılığıyla subperiosteal bölge ve diafize ilerler.

Başlangıçta belirti ve bulgular non-spesifik ve hafif olduğundan osteomiyelit tanısı koymak kolay değildir. Olgular, tutulan ekstremitede şiddetli ağrı, hareket ettirememesi ve yük verememesi şikâyetleriyle başvurur. Osteomiyelit şüphesi düşükse, ESR ve CRP normal ise tanı dışlanabilir. Ancak güçlü şüphe varsa ileri araştırmalar önerilmektedir.

Tanı için tam kan sayımı, ESR, CRP ve kan kültürü önemlidir. Olguların çoğunda enfeksiyon başlangıcından sonra 7-14 gün içinde kemik destrüksiyonu henüz gelişmediğinden direkt grafi normal bulunabilir. Ancak etkilenen kemiğe komşu yumuşak doku değişiklikleri uyarıcı olabilir. İlerleyen dö-

nemlerde periost reaksiyonu ortaya çıkar. Tanı için sintigrafik yöntemlerden yararlanılabilir. Manyetik rezonans görüntüleme tanıda yüksek duyarlılık ve özgüllük oranlarıyla oldukça değerli bir yöntemdir.

Tedaviye başlangıçta ampirik olarak başlanır ve izole edilen mikroorganizmaya göre uygun düzenlemeler yapılır. Metisilin dirençli *S. aureus*'a karşı vankomisin veya klindamisin önerilmektedir. Tedavi en az 3 hafta intravenöz olacak şekilde planlanır ve gerekirse 4-6 haftaya kadar uzatılabilir. Tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde beyaz küre sayısı, ESR ve CRP'nin takip edilmesi önemlidir. Enfeksiyon odağının cerrahi olarak çıkarılması ve ekstremitenin uzun bacak atelle tesbit edilmesi gerekebilir.

Kaynaklar:

1. Aytaç Elmas S, Yetgin S. Akut lenfoblastik lösemi. *Katkı Pediatri Dergisi*. 2004; 26: 372-385.
2. Ayvaz M, Aksoy C. Çocuk İstismar ve İhmalinin Ortopedik Yönleri. *Katkı Pediatri Dergisi Çocuk İhmal ve İstismarı* 1. 2010; 32: 511-520.
3. Barkin RM, Barkin SZ, Barkin AZ. The limping child. *J Emerg Med*. 2000; 18: 331-339.
4. Brady M. The child with a limp. *JPediatr health Care*. 1993; 7: 226.
5. Campos LM, Goldstein S, Santiago RA, et al. Musculoskeletal involvement as a first manifestation of neoplasm disease. *Rev Assoc Med Bras*. 2008; 54: 132-138.
6. De Boeck H, Vorlat P. Limping in childhood. *Acta Orthop Belg*. 2003; 69: 301-10.
7. Ekinci S. Fiziksel Çocuk İstismarı. *Katkı Pediatri Dergisi Çocuk İhmal ve İstismarı* 2. 2010; 32: 625-632.
8. Fischer SU, Beattie TF. The limping child: epidemiology, assessment and outcome. *J Bone Joint Surg Br*. 1999; 81: 1029-1034.
9. Gürgey A, Hiçsönmez G. Artrit ile gelen akut lösemiler. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*. 1981; 24: 57-60.
10. Jones YO, Spencer HC, Bowyer SL et al. A multicenter case-control study on predictive factors distinguishing childhood leukemia from juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatrics*. 2006; 117: 840-844.
11. Postepski J, Majcher A, Opoka-Winiarska V, et al. Rheumatological symptoms masking neoplasm in children. *Wiad Lek*. 2007; 60: 422-428.
12. Sawyer J, Mukesh K. The limping child: a systematic approach to diagnosis. *Am Fam Physician*. 2009; 79: 215-224.

13. Singer JI. The cause of gait disturbance in 425 pediatric patients. *Pediatr Emerg Care* 1985; 1: 7.
14. Tubergen DG, Bleyer A. The leukemias. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, Stanton BF (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics* (18th ed.) Philadelphia: Saunders, 2007: 2116-2120.

LÖKOSİTOZ

İrem İyigün*, Betül Tavil**

Olgu Sunumu

Bir yaş on aylık erkek hasta, bir aydır olan öksürük yakınması nedeni ile hastaneye götürüldüğünde tam kan sayımında hemoglobin 11,6 gr/dl, beyaz küre $38.000/\text{mm}^3$, trombosit $392.000/\text{mm}^3$ saptanmış. Ateş şikayeti ve kilo kaybı olmayan hasta beyaz küre yüksekliği nedeniyle hastanemize sevk edilmiştir. Hastanemizde yapılan tetkiklerinde hemoglobin 11,4 gr/dl, beyaz küre $49.500/\text{mm}^3$, trombosit $378.000/\text{mm}^3$ ve periferik yaymada lenfosit hakimiyeti olduğu görüldü. Periferik kan yaymasında blast ya da atipik hücre gözlenmeyen, kemik iliği aspirasyonunda malign hücre saptanmayan hasta lökositöz etiyo-lojisi araştırılmak üzere yatırıldı. Daha önce sık enfeksiyon öyküsü mevcut olan hastanın immünolojik tetkikleri sonucunda kantitatif immünglobulinle-rinin IgM dışında düşük olduğu, IgM düzeyinin ise yaşına göre alt sınırdaki olduğu görüldü. Öncelikle izotip dönüşüm defektleri ya da yaygın değişken immün yetmezlik tanıları üzerinde duruldu. Lenfosit alt gruplarına bakıldığında CD19 düzeyinin normal olarak görülmesi üzerine yaygın değişken immün yetmezlik tanısından uzaklaşıldı. Hastanın erkek cinsiyetinde olması üzerine X'e bağımlı geçiş gösteren CD40-CD40L eksikliği olabileceği düşünüldükten sonra gönderilen CD40L düzeyi düşük bulundu ve Hiper IgM Sendromu - CD40 ligand eksikliği tanısı kondu. Öksürük ve lenfositöz birlikteliğinde öncelikle akla gelen ön tanılar için yapılan tetkiklerinde ise nazofaringeal sürüntüde pertussis PCR pozitifliği ile boğmaca tanısı konan hastanın makrolit grubu antibiyotik tedavisi ile lenfositozu ve şikayetleri kayboldu.

LÖKOSİTOZ

Lökositöz toplam beyaz küre sayısının erişkinlerde $11.000/\text{mm}^3$ den, pediatrik grupta ise o yaş ve cinsiyet için tanımlanmış olan normal aralıktan yüksek

* Araştırma Görevlisi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

** Pediatri Profesörü, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı

olması şeklinde tanımlanmaktadır. Beyaz küre sayısının normal aralığının limitleri; ortancanın iki standart sapma üzeri ve altı olması nedeniyle normal popülasyonun yaklaşık %2,5'inde normal aralığın üzerinde beyaz küre sayısı beklenmekte olup, bu bireylerdeki artmış beyaz küre sayısı kronik idiyopatik nötrofili olarak tanımlanmaktadır.

Artmış beyaz küre sayısı, genellikle kemik iliğinin inflamatuvar ya da enfeksiyöz süreçlere verdiği bir yanıttır. Daha nadir olarak lösemi, lenfoproliferatif ya da miyeloproliferatif hastalıklarla ilişkili beyaz kürelerin üretim, maturasyon ya da apoptozisinde gözlenen primer kemik iliği sorunlarının bir bulgusu olarak da lökositoz görülebilmektedir. Lökositozun etiyolojisindeki bu çeşitlilik; temel olarak benign ve malign lökositoz olarak da ayrılabilir. (Tablo I)

Beyaz küre sayısının lösemi dışı nedenlere bağlı olarak 50.000 hücre/mm³'den fazla olması lökomoid reaksiyon olarak isimlendirilir. Lökomoid reaksiyon hemen daima nötrofiliktir; en sık olarak septisemi ve bakteriyel enfeksiyonlar (şigelloz, salmonelloz, meningokoksemi, ...) ile ilişkilidir. Periferik kanda düşük oranlarda immatür myeloid hücreler görülebilmektedir. Lökomoid reak-

Tablo I. Mekanizmasına göre lökositoz sınıflandırılması.

Kemik iliğinde üretimde artma	Kemik iliği depo havuzundan artmış salınım
• Kronik enfeksiyon • Kronik inflamasyon - Ülseratif kolit - Romatoid artrit • Tümörler • Nötropeni sonrası rebound nötrofili • Myeloproliferatif hastalık • İlaçlar (lityum, ranitidine, kinidin) • Kronik idiyopatik nötrofili • Familial souk ürtiker	• Kortikosteroidler • Stres • Hipoksi • Akut enfeksiyon • Endotoksin
	Azalmış marjinasyon
	• Stres / travma • Enfeksiyon • Egzersiz • Epinefrin
Dolaşımdan dokulara geçişin azalması	• Lökosit adezyon defekti
• Kortikosteroidler • Splenektomi • Lökosit adezyon defekti	

siyonun kronik myeloid lösemiden (KML) ayrımını yapmak önemlidir. KML de aşırı bir sola kayma ve bazofili görülmekte, ayrıca karakteristik klinik laboratuvar ve sitogenetik bulgularıyla hastalığın ayrımı yapılmaktadır. Kronik nötrofilik lösemi ise çok nadir görülen matür nötrofilinin malign sebepleri arasında geçmektedir. Ortalama tanı yaşı 62,5 olarak bulunmuş ve pediatrik popülasyonda çok az sayıda hastada vaka takdimi şeklinde gösterilmiştir.

Kemik iliğinden beyaz kürelerin erken salınımı sonucunda görülen; immatür/matür nötrofil hücre oranının %5 üzerinde olmasına sola kayma denilir. Periferik dolaşımda metamyelosit, myelosit görülmesi ya da bant formunun %5 üzerinde olması durumudur. Ciddi bakteriyel enfeksiyonlar, yanık, travma, cerrahi, akut hemoliz, kanama gibi durumlarda görülebilmektedir.

Lökosit adhezyon defekti olan çocuklarda da enfeksiyon durumlarında 100.000 hücre/mm³ ve üzerinde beyaz küre sayısı görülebilmektedir.

Otomatize edilmiş kan analiz cihazlarında toplam beyaz küre sayısında artış saptandığında; periferik kan yayması yapılarak artış gösteren beyaz küre serisinin tespiti ayırıcı tanıda önem taşımaktadır. Ayrıca toplam beyaz küre sayısında artış olmaksızın, beyaz küre serilerinden birisinin mutlak sayısında artış saptanabilir (Nötrofili ve lenfopeninin aynı anda görülebildiği AIDS hastalığında olduğu gibi). Lökositoz olmaksızın herhangi bir beyaz küre serisinde artış görülmesi nötrofili, lenfositoz, eozinofili, bazofili veya monositoz olarak adlandırılırken, lökositoz saptandığında ise artış gösteren beyaz küre serisine göre; nötrofilik, lenfositik, eozinofilik, bazofilik lökositoz olarak adlandırılmaktadır.

Nötrofili

Toplam nötrofil sayısının erişkin ve büyük çocuklarda 7.500 hücre/mm³; hayatın ilk birkaç gününde ise prematürlerde 7.000 hücre/mm³, term yenidoğanlarda ise 13.000 hücre/mm³ üzerinde olmasıdır. Yaşamın ilk ayında nötrofil sayısı 1.800-5.400 hücre/mm³ arasında seyrederken, bir yaşına gelindiğinde 1.500-8.500 hücre/mm³ arasında değişim göstermektedir. Mikst kriyoglobulinemide ve trombosit kümelenmesinde yalancı nötrofili saptanabileceği için otomatize edilmiş kan analiz cihazlarında nötrofil sayısında artış saptandığında periferik yayma ile nötrofilinin doğrulanması gerekmektedir.

Nötrofili; primer-sekonder, benign-malign, akut-kronik olarak ya da mekanizmasına göre sınıflandırılmaktadır. (Tablo II ve III)

Tablo II. Primer ve sekonder nötrofili nedenleri

Primer nötrofili	Sekonder nötrofili
• Herediter nötrofili • Kronik idiyopatik nötrofili • Miyeloproliferatif hastalıklar - KML - Polisitemia vera - Esansiyel Trombositoz • Familial proliferatif hastalık • Down Sendromu • Lökosit adezyon defekti • Familial souk ürtiker ve lökositoz • Konjenital anomaliler ve lökomoid reaksiyon - Fallot tetratojisi - Amegakaryositik trombositopeni - Pelger-Huet anomalisi	• Enfeksiyon • Stres (aşırı egzersiz, fiziksel/emosyonel stres) • Miyokard enfarktüsü • Sigara içimi • İlaçlar - Kortikosteroidler - Katekolaminler - Lityum - Rekombinan G-CSF veya GM-CSF - All-trans retinoik asit • Hematolojik olmayan maligniteler • Sıcak çarpması • Aşırı kemik iliği stimülasyonu (hemoliz) • Aspleni yada hiposplenizm

Tablo III. Akut ve kronik nötrofili nedenleri

Akut Nötrofili	Kronik Nötrofili
• Akut enfeksiyonlar • Travma • Cerrahi • Hemolitik anemiler • Sıcak çarpması • Diyabetik ketoasidoz • Yanık • İlaçlar (steroid, epinefrin, G-CSF, GM-CFU) • Hemodiyaliz sonrası	• Tüberküloz • Splenektomi / aspleni • Kronik kan kaybı • Uzun steroid tedavisi • Sigara içimi • İnflamatuvar hastalıklar - Vaskülit - Kawasaki hastalığı - İnflamatuvar barsak hastalığı • Maligniteler • Hodgkin Hastalığı • KML • Lökosit adezyon defekti • Ailesel miyeloproliferatif hastalık • Down Sendromu • Rac-2 mutasyonu

Periferik kandaki nötrofil sayısı çeşitli kompartmanlar arasındaki dengeyi yansıtmaktadır. Kemik iliğinde mitoz, maturasyon ve depo havuzu bulunmaktadır. Kemik iliği dışında dolaşım, marjinsasyon ve doku havuzu yer almaktadır. Nötrofiller kemik iliğinden kana, buradan dokulara hareket etmektedir. Tam kan sayımı yapıldığında sadece dolaşımdaki transit halindeki nötrofiller sayılabilmektedir. Nötrofili kemik iliğinde yapımın artması, kemik iliğinden salınımın artması, kandan dokulara nötrofil geçişinin azalması, marjinsasyon havuzundaki nötrofillerin dolaşıma geçmesine bağlı olarak oluşmaktadır.

Akut nötrofili dakikalar içinde egzersiz ya da epinefrine bağlı reaksiyonlar sonucunda marjinsasyon havuzundan dolaşıma nötrofillerin geçmesi sonucunda gerçekleşir. Kortikosteroidlere bağlı olan ya da inflamasyon-enfeksiyon durumunda TNF- α , IL-1, IL-8, hematopoetik büyüme faktörleri (ör. G-CSF) ve endotoksin üretimine bağlı olarak görülen akut nötrofili ise daha yavaş gerçekleşmektedir. Bu ajanlara maruziyetin 4-24. saatlerinde kemik iliği depo kompartmanından dolaşıma nötrofil salınımına bağlı olarak maksimum cevap gözlenmektedir. Kemik iliği stroması ile nötrofiller arasındaki bu ilişki adezyon molekülleri ($\beta 2$ integrin) ve kemokinler (CXCL12 ve reseptörü olan CXCR4) aracılığıyla gerçekleşmektedir. Glukokortikoidler bu mekanizmaların haricinde dolaşımdan dokulara nötrofil geçişinin azalmasına neden olarak periferik nötrofil sayısında artışa yol açmaktadırlar. Diyabetik ketoasidoz, hepatik koma, böbrek yetmezliği, hemoliz, hemoraji, hipoksi ve bazı ilaçlara bağlı olarak da akut nötrofili görülebilmektedir.

Kronik nötrofili ise persistan inflamatuvar reaksiyonlar, enfeksiyon, kronik kan kaybı, kronik anksiyete ya da kortikosteroidlerin uzamış kullanımına bağlı olarak gözlenebilmektedir. Nötrofil adhezyon ve motilite bozukluklarında da dikkat çekici yüksekliklerde nötrofili gözlenebilmektedir (ör. lökosit adhezyon defekti, aktin disfonksiyonu). Uzamış hafif nötrofili ise dolaşımdaki nötrofillerin azalmış yıkımına bağlı olarak cerrahi ya da fonksiyonel asplenide gözlenebilmektedir. Ayrıca familyal soğuk ürtikerinde ve periyodik ateş sendromlarında da nötrofili olabilmektedir.

Primer nötrofili; herediter nötrofili, kronik idiyopatik nötrofili, kronik miyeloid lösemi, kronik nötrofilik lösemi ve diğer miyeloproliferatif hastalıklar, Down sendromu, lökosit adezyon defekti, Pelger-Huet anomalisi ve bazı konjenital anomalilerde (ör. Fallot tetratolojisi, amegakaryositik trombositopeni) gözlenmektedir.

Kronik seyir, hücre döngüsünün hızlanmasına bağlı belirti ve bulgular, organomegali, birden fazla seride artış ya da sitopeni, tipik kemik iliği morfolojisi, patognomonik veya şiddetle düşündüren sitogenetik özelliklerin varlığında öncelikle miyeloproliferatif süreçlere bağlı olarak görülen nötrofili akla gelmelidir.

Konjenital primer nötrofili nadir görülen otozominal dominant (OD) geçişli bir hastalıktır. Herediter nötrofili gözlenen bir ailede; etkilenen bireylerde mutlak nötrofil sayısı 14.000-164.000 hücre/mm³ arasında, artmış lökosit al-

kalen fosfataz düzeyi, Gaucher-tipi kemik iliği histiyositleri gözlenmiştir. Yakın zamanda bildirilen bir vakada ise OD geçişli nötrofil gözlendi bir ailede üç kuşakta 12 bireyde G-CSF reseptöründe yapısal olarak aktivasyona neden olan CSF3R de aktive edici bir mutasyon saptanmıştır. Aynı ailedeki bu etkilenmiş bireylerin birinde MDS'ye progresyon gözlenmiştir.

Konjenital ve idiyopatik nötrofililerde belirli periyotlarla nötrofil devam ederken; sekonder nötrofililerde neden (enfeksiyon, inflamasyon, ilaç, stres) ortadan kalkınca nötrofil düzelmektedir.

Nötropeni tedavisinde kullanılan miyeloid büyüme faktörlerinin (ör. Granülosit koloni stimüle edici faktör; G-CSF) iki farklı etki mekanizması vardır. Kemik iliği nötrofil rezervi iyi bireylerde G-CSF uygulaması sonrasında nötrofillerin yüzeyinden CXCR-4 kaybına bağlı olarak kemik iliğinden perifere hızlı bir nötrofil akışı olup saatler içinde nötrofil gözlenebilmektedir. Ayrıca IL-3 ve GM-CSF ile hematopoetik progenitör hücrelerin uyarımına ve G-CSF ile ileri diferansiyasyonuna bağlı olarak günler içinde yeni üretilen nötrofiller perifere geçebilmektedir.

Nötrofiliye eşlik eden durumlara göre ayırıcı tanıları belirlemek akılcı bir yaklaşım olacaktır. Aneminin eşlik ettiği durumlarda enfeksiyon, inflamasyon, hemoliz, malignite ve hemolitik anemiler akla gelirken; trombositozun birlikte görüldüğü durumlarda kemik iliğinin toparlanma süreci, enfeksiyon, inflamasyon ve malign hastalıklar düşünülmelidir. Nötrofil ve trombositopeni birlikteliğinde en sık sebep sepsis iken hemolitik üremik sendrom ve trombotik trombositopenik purpura da ayırıcı tanıları arasında yer almaktadır.

Lenfositoz

Mutlak lenfosit sayısının infantlarda 9.000 hücre/mm³, daha büyük çocuklarda 7.000 hücre/mm³, 12 yaşın üstünde ise 4.000 hücre/mm³ den fazla olmasıdır. 1. haftadan 5-6 yaşına kadar periferik kandaki lenfosit hakimiyeti devam ederken, 5 yaşından sonra ise erişkinlerde olduğu gibi nötrofil hakimiyeti görülür.

Normoblastlar ve parçalanmayan (parçalanmayan eritrosit ne demek?) eritrositler otomatik kan sayım cihazında lenfosit olarak okunabileceği için lenfositoz saptandığında ilk yapılacak periferik yayma ile doğrulanmasıdır.

Lenfositoz; reaktif ve primer lenfositoz olarak ikiye ayrılmaktadır. Reaktif lenfositozda uygun normal görünümüne küçük lenfositlerin (pertussis ve akut

enfeksiyöz lenfositöz) ya da bol bazofilik sitoplazmalı, büyük irregüler şekilli nükleus içeren daha büyük lenfositlerin (mononükleozis sendromları) artmış olduğu görülebilir. (Tablo IV ve V)

Enfeksiyöz mononükleozda EBV enfeksiyonu ile ilişkili reaktif atipik lenfositler (Downey hücreleri) lenfositöze neden olmaktadır. Hastalığın 2-3. haftasında en yüksek değerine ulaşır, 2 aya kadar lenfositöz devam edebilmektedir. EBV B lenfositleri enfekte etmesine rağmen kanda CD 8 (+) T lenfositler artmaktadır. CMV, HIV-1, Human Herpes virus tip 6, Adenovirus tip 12 ve Toksoplazma gibi EBV dışındaki ajanlarla enfeksiyöz mononükleozu taklit eden Mononükleozis Sendromu oluşabilmektedir.

Akut enfeksiyöz lenfositöz ise küçük olgun T lenfositlerin hakimiyetinde, total lökosit sayısının 20.000-100.000 hücre/mm³ arasında görüldüğü benign bir durumdur. Coxsackie virus B2, poliovirus ve enterovirus enfeksiyonlarında görülebilir. Lenfositöz 1-3 ayda düzelir. Ateş, solunum sistemi belirtileri, diyare, karın ağrısı, döküntü görülebileceği gibi hastaların çoğu asemptomatiktir.

Akut bakteriyel enfeksiyonlarda genellikle nötrofil beklenirken boğmaca, tüberküloz, sifiliz, kedi tırmığı hastalığı ve brusellozda lenfositöz gözlenebilmektedir. Bu nedenler arasında boğmacaya bağlı lenfositözde pertussis toksininin G proteinini bloke ederek lenfositlerin kandan lenf nodlarına geçişini engellemesi nedeniyle 50.000 hücre/mm³'ü aşkın değerlerde lenfositöz görülebilmektedir.

Tablo IV. Primer lenfositöz nedenleri

Primer Lenfositöz

- Lenfositik maligniteler
 - ALL
 - KLL
 - Prolenfositik lösemi
 - Tüylü hücreli lösemi
 - Erişkin T hücreli lösemi
 - Büyük granüler lenfositik lösemi
 - Anlamı belirlenemeyen monoklonal B hücre lenfositözu
 - İnatçı poliklonal B hücre lenfositözu
 - Otoimmün saf eritroid aplazi
 - İmmün trombositopeni
-

Tablo V. Reaktif lenfositoz nedenleri**Reaktif lenfositoz****Enfeksiyonlar**

- Viral
 - Mononükleozis sendromları (EBV, CMV, Toksoplazmozis, HIV, Herpes simplex tip 6, Rubella, Adenovirus tip 12, hepatit)
 - HIV-1
 - HTLV-1 ilişkili benign T hücre lenfositozu
 - Kabakulak, suçiçeği, influenza, hepatit, rubella, roseola
 - Akut enfeksiyöz lenfositoz (Coxsackie virüs B2, poliovirus ve diğer enterovirüsler)
- Bakteriyel
 - Boğmaca
 - Kedi tırmığı hastalığı, tüberküloz, bruselloz, sfiliz
- Protozoal
 - Toksoplazmozis
 - Chagas Hastalığı
- Parazitik
 - Babesiozis
- Riketsiyal
 - Fundalık tifüsü

Hipersensivite

- İlaç ilişkili
- Serum hastalığı

Stres

- Akut kalp yetmezliği
- Septik şok
- Travma
- Orak hücre krizi
- Cerrahi
- Status epileptikus
- Sigara

Otoimmün/kronik inflamasyon

- Romatoid artrit
- Timoma
- Sarkoidoz
- Karsinomlar

Endokrinolojik

- Hipertiroidi (tirotoksikoz)
- Addison Hastalığı

Postsplenektomi

Hipertiroidi, ağır stres, romatolojik hastalıklar, ilaç reaksiyonları ve tabloda gösterilen diğer hastalıklarda da nadiren lenfositoz görülebilmektedir. Ancak bu nedenlere bağlı olarak görülen lenfositozda lenfosit sayısı genellikle 10-20.000 hücre/mm³ arasında seyretmektedir. Splenektomiye takiben büyük granüler lenfositlerde artış sonucunda mutlak lenfosit sayısı 4.000-8.700 hücre/mm³ arasında değişebilmekte ve ortalama 50 ay lenfositoz devam edebilmektedir.

Çocukluk çağı lenfositoz nedenleri arasında malign lenfositoz nedenlerinin dışlanması hayati önem taşımaktadır. Malign lenfoproliferatif hastalıkların erken evreleri reaktif ya da benign poliklonal lenfositozu taklit edebileceği için gerekli görülen durumlarda kemik iliği aspirasyonu, immün fenotipleme, gen rearanjman çalışmaları ve/veya sitogenetik çalışma yapılmalıdır. Örneğin erken çocukluk döneminde kemik iliği aspirasyonunda görmeyi beklediğimiz hematogonların lenfositik lösemilerde görülen blastlardan morfolojik ayrımını yapmak güç olacağı için akım sitometri ile bu ayırım yapılabilmektedir.

Anlamı belirlenemeyen monoklonal B hücre lenfositozu klinik belirti ve bulgu vermeyen monoklonal B hücre artışının gözleendiği hastalarda tanımlanmıştır. Monoklonal B hücre lenfositozunda 5.000 hücre/mm³'i aşmayan lenfositoz ile birlikte, lenfadenopati, sitopeni, organomegali görülebilmektedir. Bazı hastalarda daha sonra neoplastik lenfoproliferatif bir hastalık gelişebilmektedir.

İnatçı poliklonal B hücre lenfositozu çocukluk çağında pek beklenmeyen, genellikle genç sigara içen kadınlarda gösterilmiş binükleer lenfositler ve serum IgM düzeyinde ılımlı artışla karakterize bir sendromdur. Nadiren splenomegali ve lenfadenopati bu klinik tabloya eşlik edebilmektedir.

Otoimmün saf eritroid aplazi ve immün trombositopenide poliklonal T ve NK hücre artışı görülebilmektedir.

Eozinofili

Mutlak eozinofil sayısının 450 hücre/mm³ den fazla olduğu durumlardır. Eozinofiliye neden olan durumlar kendi kendini sınırlayan durumlardan, mortal seyredebilen hastalıklara kadar çeşitlilik göstermektedir.

Eozinofili; reaktif (enfeksiyon, alerji, ilaçlar, vaskülit, lenfoma, kollajen doku hastalıkları), klonal (akut ve kronik eozinofilik lösemi, KML, MDS, mastositoz, miyelodisplazi, miyeloproliferatif hastalıklar) ya da idiyopatik (hipere-

ozinofilik sendrom) olarak görülebilmektedir. Özellikle klonal eozinofilinin erken saptanması büyük önem taşımaktadır. (Tablo VI)

Akut allerjik reaksiyonlarda mutlak eozinofil sayısı 20.000 hücre/mm³'ye kadar yükselebilirken, kronik allerjilerde ise genellikle mutlak eozinofil sayısı 2.000 hücre/mm³ düzeyini geçmez. Çeşitli cilt hastalıklarında (atopik dermatit, egzama, pemfigus, akut ürtiker ve toksik epidermal nekroliz) eozinofili görülebilmektedir. İlaç reaksiyonlarında da eozinofili gözlenebilmektedir. Özellikle cilt döküntüsü, eozinofili ve sistemik semptomlarla karakterize DRESS sendromu mortal seyredediği için ilaç reaksiyonları arasında önem

Tablo VI. Eozinofili nedenleri

Allerjik Hastalıklar	Hipereozinofilik Sendrom
• Akut Ürtiker	• İdiyopatik Hipereozinofilik Sendrom
• Allerjik Bronkopulmoner Aspergilloz	• Klonal HES
• Astım	Gastrointestinal Hastalıklar
• Atopik Rinit	• Eozinofilik gastroenterit
• İlaç reaksiyonu	• Besin allerjisi
Dermatitler	Malignite
• Atopik Dermatit	• ALL
• Pemfigus ve Pemfigoid	• Lenfoma (Hodgkin ve Hodgkin dışı)
Paraziter ve diğer enfeksiyonlar	• Metastatik kanser
• Amebiasis	• Miyeloproliferatif hastalık
• Kedi Tırmığı	Hereditör Hastalıklar
• Koksidiomikozis	• Familial Eozinofili
• Fungal rhinosinüzit	• Hereditör anjioödem
• Helmintler	• Hiperimmünglobulin E Sendromu
• Sıtma	• Omenn Sendromu
• Uyuz	• TAR (Trombositopeni ve radius yokluğu)
• Kızıl	• Wiskott-Aldrich Sendromu
• Toksoplazmozis	Diğer Nedenler
• Tüberküloz	• Adrenal yetmezlik
Romatolojik Hastalıklar	• Graft versus host hastalığı
• Eozinofilik fasiit	• Peritoneal diyaliz ya da hemodiyaliz
• Poliarteritis Nodosa	• Sarkoidoz
• Skleroderma	• Toksinler
	• IL-2 tedavisi

taşımaktadır. Bazı hastalıklarda ve ilaçlara bağlı olarak periferik eozinofili olabileceği gibi doku eozinofilisi de gözlenebilmektedir. Doku eozinofilisi sıklıkla kalp, böbrek ve akciğer dokusunda gözlenmektedir. İlaça bağlı kan ve/veya doku eozinofilisinden bir veya daha fazla eozinofilik büyüme faktörü (IL5 gibi) sorumludur. İlacın kesilmesiyle eozinofilinin gerilemesi bu mekanizmayı desteklemektedir. İlaça bağlı kanda eozinofili oluşması ilacı kesmek için mutlak endikasyon oluşturmaya da doku eozinofilisine bağlı olarak organ disfonksiyonu gelişirse ilaç mutlaka kesilmelidir.

Paraziter enfeksiyonlarda, özellikle helmintlerde, eozinofili gözlenirken protozoan enfeksiyonlarında eozinofili daha nadir görülmektedir. Paraziter enfeksiyonlarda IL-4 ve IL-5 salınımından sorumlu olan TH-2 stimülasyonu ve ardından IgG ve IgE salgılayan hücrelerin aktivasyonu ile sekonder eozinofili görülür. Poliklonal hipergamaglobulinemi, eritrosit ve paraziter antiijenler arasındaki çapraz reaksiyon nedeniyle anti-A ve anti-B titrelerinde artışa bağlı olarak gözlenir. Paraziter enfeksiyonun etkenine ve enfekte kişinin immün yanıtının durumuna göre eozinofilik cevapta farklılıklar gözlenebilir. Kanca-lı kurt, *Stronglyoides stercoralis* ve *Toxocara canis* eozinofiliye neden olan önemli helmintler arasındadır. Özellikle *Stronglyoides* enfeksiyonlarında hafif eozinofiliden, İdiyopatik Hipereozinofilik Sendrom (İHS) ile karışabilecek yüksekliklerde eozinofili görülebilmektedir. Yanlış İHS tanısıyla verilen immünsupresif ve/veya kortikosteroid tedavileri ile fatal seyreden *stronglyoides* enfeksiyonları görülebilmektedir. 100.000 hücre/mm³ düzeylerini bulabilen lökositoz ve ciddi eozinofilinin gözleendiği paraziter enfeksiyonlarda semptomların kaybindan aylar-yıllar sonrasına kadar lökositoz devam edebilmektedir. *Giardia lamblia*, *Enterobius vermicularis* ve *Trichuris trichiura* etkenlerine bağlı paraziter enfeksiyonlarda eozinofili oluşmaz. Bu ajanların gastrointestinal sistemde yerleşik olmaları ve somatik dokulara girmemeleri nedeniyle eozinofili yanıtı oluşturmadıkları düşünülmektedir. Paraziter enfeksiyonların komplikasyonu olarak nöbet, ensefalit, myokardit, retinal lezyonlar, el ve ayak cildinde nodüller gözlenebilmektedir. Bazı paraziter enfeksiyonların aksine akut bakteriyel ve viral enfeksiyonlarda ise eozinopeni gelişebilmektedir. Bu nedenle paraziter ya da alerjik hastalıklara eşlik eden bakteriyel veya viral bir enfeksiyon olduğunda, sekonder enfeksiyon iyileşene kadar eozinofili baskılanabilir. Enfeksiyonlara bağlı olarak görülen eozinopeni artmış endojen kortikosteroid üretimine ve çeşitli inflamatuvar mediatörlerle bağlanmaktadır. Bu nedenle ateşli bir hastada eozinofili görüldüğünde ya

da eozinopeni saptanmadığında eozinofilik sendrom ya da adrenal yetmezlik gibi enfeksiyon dışı patolojiler de akla gelmelidir.

Genellikle fungal hastalıklar eozinofiliye neden olmazken; allerjik ve allerjik olmayan fungal sinüzit ve rinosinüzitler, pulmoner eozinofilik sendromlardan koksidomikozis ve allerjik bronkopulmoner aspergilloziste eozinofili görülebilmektedir. Bronkopulmoner aspergillozisli hastaların çoğunda ve koksidomikozisli hastaların yaklaşık %25'inde 2. veya 3. haftada en yüksek değerlere ulaşan eozinofili gözlenmektedir.

Viral enfeksiyonlarda; HTLV-1 ve HIV ile enfekte bireylerde sebebi tam olarak açıklanamayan eozinofili gözlenebilmektedir. HIV-1 ile enfekte bireylerdeki eozinofilinin ilaçlara, adrenal yetmezliğe ya da eozinofilik folikülite bağlı olarak gelişmiş olabileceği düşünülmektedir. CMV pnömonisi, kızıl, kedi tırmığı hastalığı, enfeksiyöz mononükleozisde de eozinofili gözlenebilmektedir.

Akut pulmoner tüberkülozda başlangıçta eozinofil sayısında azalma gözlenirken konvelasan periyotta eozinofil sayısında artış görülür. Nadir olarak tanısında ciddi eozinofili gözlenen vakalar da bildirilmiştir.

Benign ve malign hematolojik hastalıklar ya da solid tümörlere bağlı eozinofili de gözlenebilmektedir.

Hipereozinofilik sendrom; 6 ay ya da daha uzun süreden beri devam eden, başka bir sekonder sebebin bulunmadığı, klonalite bulgusunun saptanmadığı, kalp, GIS, akciğer, beyin, böbrek gibi organlarda organ hasarının bulunduğu, periferik eozinofili ve çoklu organ tutulumuyla karakterize idiyopatik bir hastalıktır. (Tablo VII)

Sistemik mastositozlu olguların yaklaşık %20 kadarında periferik eozinofili ve kemik iliği biyopsilerinde belirgin eozinofil artışı gözlenmiştir. Sistemik

Tablo VII. Primer Eozinofilik Sendrom

Pulmoner Eozinofilik Sendrom

- İdiyopatik eozinofilik pnömoni
 - Churg-Strauss Sendromu
 - Tropikal pulmoner eozinofili (mikrofilaria ve diğer paraziter enfeksiyonlar)
 - Allerjik bronkopulmoner aspergillozis
 - İlaç veya radyasyon ilişkili pulmoner eozinofili
-

mastositoz mast hücrelerinin proliferasyonu ve cilt, karaciğer, dalak, kemik iliği ve lenf nodlarında mast hücre birikimi ile karakterize olan; organomegali, hematolojik ve cilt bulgularıyla giden, mast hücre mediyatörlerinin salınımına bağlı olarak komplikasyonların gözlenebildiği bir hastalıktır.

Hematolojik malign hastalıklardan; akut myelomonositik lösemi (AML-M4) fenotipinde 16. kromozom inversiyonunda, bazı akut lenfoblastik lösemi hastalarında, myelodisplastik sendromda ve miyeloproliferatif hastalıklarda periferik eozinofili bildirilmiştir. Lösemi relapslarında eozinofili saptanması lösemik klonun varlığını gösteren sensitif bir bulgudur. Hodgkin ve B hücreli Hodgkin dışı lenfomalarda da eozinofili saptanabilir. Hodgkin hastalığındaki eozinofilinin Reed-Stenberg hücrelerinde eksprese edilen IL-5 mRNA düzeylerindeki artış ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Solid tümörlerden akciğer, deri, penis, vajina, nazofarinks, mide, kolon, uterus ve mesane karsinomlarında da eozinofilinin bildirildiği vakalar mevcuttur.

Sezary sendromunda görülen artmış IgE düzeyi ve eozinofili; Th-2 lenfositlerinin sitokin yapım regülasyonunun bozulması ile açıklanmaktadır.

Adrenal yetmezlikte de endojen glukokortikoidlerin kaybına bağlı olarak kan-da eozinofili gözlenebilmektedir. Bu nedenle ağır hastalarda rölatif bir eozinofili saptandığı takdirde adrenal yetmezliğin akla gelmesi hayati önem taşır.

İmmün yetmezlik durumlarından Omenn Sendromu, Hiperimmünglobulin E Sendromu (HIES; Job sendromu), Wiskott Aldrich Sendromu ve herediter anjioödemde periferik eozinofili; timoma da ise kemik iliğinde artmış eozinofili gözlenmektedir. Graft versus host hastalığında da eozinofili gözlenebilmektedir.

Otozominal dominant geçiş gösteren familial eozinofilide ciddi eozinofili yanında nadiren pulmoner, kardiyak ve nörolojik tutulum görülebilmektedir. Hastalığın IL-3, IL-5 and GM-CSF gibi sitokinlerin kodlandığı 5q31-q33 kromozom bölgesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ancak herhangi bir spesifik mutasyon ya da fonksiyonel bir polimorfizm gösterilememiştir. HIES'den farklı olarak eozinofil aktivasyon belirteçlerinin rölatif yokluğu, organ tutulumunun görülmemesi veya çok nadir görülebilmesi ayırıcı tanıda önem teşkil etmektedir.

Bazofili

Bazofiller erken tip hipersensitivite reaksiyonları ve doğal immün sistemdeki rolleri ile önem taşımaktadır. Allerjik reaksiyonlarda, helmint, virüs, mikobakteri enfeksiyonlarında ve kronik inflamatuvar hastalıklarda, KML gibi miyeloproliferatif hastalıklarda bazofili gözlenebilmektedir. (Tablo VIII) KML de morfolojik ve fonksiyonel olarak anormal olduğu kabul edilen bazofil hücrelerinin; %30 üzerinde olması hastalığın kötü prognozuna işaret etmektedir.

Bazofilinin gözleendiği hastalarda; degranüle bazofillerden salınan biyojenik amin ya da heparin benzeri materyaller nedeniyle antihistaminik tedaviye yanıt veren belirti ve bulgular gözlenebilmektedir.

Juvenil Myelomonositik Lösemi (JMML) ve 6p ya da 12p kromozomal anormali ile ilişkili AML hastalarında periferik ve kemik iliğinde bazofili görülebilmektedir.

Monositoz

Mutlak monosit sayısı hastanın yaşına göre oldukça değişkenlik göstermektedir. Hayatın ilk 2 haftasında mutlak monosit sayısı 1.000 hücre/mm^3 iken, yaşla birlikte azalma göstermekte, erişkin hayatta 400 hücre/mm^3 düzeyine ulaştığında ise plato çizmektedir.

Tablo VIII. Hafif ve ciddi bazofilinin görüldüğü durumlar

Hafif Bazofili	Ciddi Bazofili
• Hipersensivite Reaksiyonları - İlaç ve besin ilişkili hipersensivite - Ürtiker • Enfeksiyonlar - Helmintler - Su çiçeği - İnfluenza - Tüberküloz • İnflamasyon - Romatoid Artrit - Ülseratif Kolit • Hipotiroidi (miksödem) • Östrojen tedavisi	• Miyeloproliferatif hastalıklar - KML - Myelofibrozis - Polisistemia vera - Esansiyel trombositoz • Miyelodisplastik Sendrom (MDS) • Akut Miyeloid Lösemi (AML) • Mastositoz

Tablo IX. Monositoz yapan nedenler (EBV; Ebstein Barr Virüs, CMV; Cytomegalovirus, JMML; Juvenil Myelomonositer Lösemi, AML; Akut Myeloid Lösemi, KML; Kronik Myeloid Lösemi)

Enfeksiyonlar	Bağ Dokusu Hastalıkları
• Enfektif Endokardit • Tüberküloz • Konjenital Sfiliz • Bruselloz • Tifo • Viral enfeksiyonlar: EBV, CMV • Protozoal ve Riketsiyal enfeksiyonlar - Kayalık Dağları Ateşi - Kala-azar	• Sistemik Lupus Eritematöz • Romatoid Artrit • Sarkoidoz • İnflamatuvar Barsak Hastalığı • Miyozit
Malign Hastalıklar	Diğerleri
• Miyelodisplastik Sendrom • JMML • AML • KML • Lenfoma (Hodgkin ve non-Hodgkin) • Solid tümörler (ileri evre kansinomlar)	• Ciddi kronik nötropeni • Geçici nötropeni iyileşme evresi • Postsplektomi • Alkolik karaciğer hastalığı • Tetrakloroetan zehirlenmesi

Olgun monositler kemik iliğindeki progenitör hücrelerden geliştikten sonra kemik iliğinde depo edilmeden periferik çıkmaktadır. Özellikle miyelosupresyonu izleyen dönemlerde nötrofillerden önce periferik kana geçtikleri için bu dönemde relatif bir monositoz görülebilmektedir.

Enfeksiyonlar, malign hastalıklar, bağ dokusu hastalıkları ve bazı durumlarda monositoz gözlemlenebilmektedir. (Tablo IX)

Referanslar

1. Athens JW: Leukocyte physiology. JAMA. 1966; 198: 38.
2. Bass DA, Gonwa TA, Szejda P, et al. Eosinopenia of acute infection. Production of eosinopenia by chemotactic factors of acute inflammation. J Clin Invest 1980; 65: 1265-1271.
3. Beishuizen, A, Vermes, I, Hylkema, BS, Haanen, C. Relative eosinophilia and functional adrenal insufficiency in critically ill patients. Lancet 1999; 353: 1675-1676.
4. Boggs, D, Joyce, R. The hematopoietic effects of lithium. Semin Hematol 1983; 20: 129-138.

5. Brito-Babapulle F. The eosinophilias, including. the idiopathic hypereosinophilic syndrome. *BJ Haematol* 2003; 121: 203-223.
6. Brown KA. Nonmalignant disorders of lymphocytes. *Clin Lab Sci* 1997; 10: 329.
7. Craddock CG, Perry S: Dynamics of leukopoiesis and leukapheresis and isotopic techniques. *J Clin Invest.* 1956; 35: 285.
8. Dale DC, Fauci AS, Guerry D IV, et al.: Comparion of agents producing a neutrophilic leukocytosis in man. *J Clin Invest.* 1975; 56: 808-813.
9. Dinauer MC, Newburger PE and Borreguard N. Phagocyte system and disorders of granulopoiesis and granulocyte function In: Orkin HS, Fisher DE, Ginsburg D, Look AT, Lux SE, Nathan DG (eds) : Nathan's and Oski's Hematology and Oncology of Infancy and Childhood (8th edition) Vol. 1.Elsevier Saunders, 2015: 773-850.
10. Drenth JP, Haagsma CJ, van der Meer JW: Hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome: the clinical spectrum in a series of 50 patients. International Hyper-IgD Study Group. *Medicine (Baltimore)* 1994; 73(3): 133-144.
11. Gamis AS, Alonzo TA, Gerbing RB, et al.: Natural history of transient myeloproliferative disorder clinically diagnosed in Down syndrome neonates: a report from the Children's Oncology Group Study A2971. *Blood.* 2011; 118(26): 6752-6759.
12. Gülsüm ÖZET Lökositoz: Sebebini Nasıl Anlarıım? XXX. Ulusal Hematoloji Kongresi III. Hematoloji İlk Basamak Kursu S 2003: 99-112.
13. Hendrick M, Doeglas M, Bleumink E: Familial cold urticaria: clinical findings. *Arch Dermatol.* 1974; 110: 382.
14. Herring WB, Smith LB, Walker RI, et al.: Hereditary neutrophilia. *Am J Med.* 1974;56: 729.
15. Jakobsen BW, Pedersen J, Egeberg BB. Postoperative lymphopenia and leucocytosis after epidural and general anaesthesia. *Acta Anesthesiol Scand* 1986; 30: 668-671.
16. Kubic VL, Kubic PT, Brunning RD. The morphologic and immunophenotypic assessment of the lymphocytosis accompanying *Bordetella pertussis* infection. *Am J Clin Pathol* 1991; 95: 809-815.
17. McBride JA, Dacie JV: The effect of splenectomy on the leukocyte count. *Br J Haematol* 1968; 14: 225.
18. Metcalf D: The molecular control of cell division, differentiation commitment and maturation of hematopoietic stem cells. *Blood* 1989; 339: 27-33.
19. Milhorat AT, Small SM: Leukocytosis during various emotional states. *Arch Neurol Psychiatr* 1942; 47: 779-792.
20. Montgomery ND, Dunphy CH, Mooberry M, et al.: Diagnostic complexities of eosinophilia. *Arch Pathol Lab Med* 2013; 137(2): 259-269.

21. Ostlund RE, Bishop CR, Athens JM: Evaluation of non-steady-state neutrophil kinetics during endotoxin-induced granulocytosis. *Proc Soc Exp Med Biol* 1968; 137: 461.
22. Peterson LA, Hrisinko MA: Benign lymphocytosis and reactive neutrophilia. *Clin Lab Med* 1993; 13: 863-877.
23. Plo I, Zhang Y, Le Coudic JP, et al.: An activating mutation in the CSF3R gene induces a hereditary chronic neutrophilia. *J Exp Med*. 2009; 206(8): 1701-1707.
24. Reilly JT: Chronic neutrophilic leukemia: a distinct clinical entity? *Br J Haematol* 2002; 116(1): 10-18.
25. Rothenberg ME, Hogan SP: The eosinophil. *Annu Rev Immunol* 2006; 24: 147-174.
26. Sakka V, Tsiodras S, Giamarellos-Bourboulis EJ, et al: An update on the etiology and diagnostic evaluation of a leukemoid reaction. *Eur J Intern Med* 2006; 17: 394-398.
27. Schwartz, J, Weiss, ST. Cigarette smoking and peripheral blood leukocyte differentials. *Ann Epidemiol* 1994; 4: 236-242.
28. Shoenfeld Y, Gurewich Y: Prednisone-induced leukocytosis: influence of dosage, method, and duration of administration on the degree of leukocytosis. *Am J Med* 1981; 71: 773.
29. Somoszuk M, Nansen L. Detection of Interleukin-5 messenger RNA in Reed Stenberg cells of Hodgkin's disease with eosinophilia. *Blood* 1990; 75(1): 13-16.
30. Tefferi A, patnaik MM, Pardanani A: Eosinophilia: secondary, clonal and idiopathic. *Br J Haematol* 2006; 133(5): 468-492.
31. Wagelie-Steffen A, Aceves SS: Eosinophilic disorders in children. *Curr Allergy Asthma Rep* 2006; 6(6): 475-482.
32. Walker RI, Willemze R: Neutrophil kinetics and the regulation of granulopoiesis. *Rev Infect Dis*. 1980; 2: 282.

DRESS SENDROMU

Gözdem Kaykır*, Özge Uysal Soyer**

Olgu sunumu

Büyüme ve gelişme geriliği, epilepsi tanıları ile takip edilen hasta iki yaşındayken jeneralize tonik-klonik nöbet geçirdiği, yapılan elektroensefalografide (EEG) solda hakim, bilateral oldukça aktif epileptiform aktivite saptandığı ve fenobarbital tedavisi başlandıktan bir hafta sonra tüm vücudunda olan ve birleşme eğiliminde makülopapüler döküntü ve ateş nedeni ile acil polikliniğine başvurduğu öğrenildi. İlaç reaksiyonu olabileceği için fenobarbital kesilip, aynı zamanda mevcut olan enfeksiyon bulguları nedeniyle seftriakson başlandığı ancak fizik muayenesinde servikal lenfadenopatiler, boyun ve kollarda yaygın ödem ve döküntülerde artma saptanması üzerine seftriaksonun da kesilip, bir hafta hastanede kaldıktan sonra taburcu edildiği öğrenildi. İki yıl önce tekrar nöbet geçirmesi üzerine valproik asit tedavisi başlandı ve bir yıl içerisinde nöbet sıklığında artış olması üzerine valproik asit dozu artırıldı. Şu an beş yaşında olan hastaya en son yedi gün önce ateş ve nöbet nedeni ile başka bir merkezde oral amoksisilin-klavulanik asit tedavisi başlanmış ve üç gün sonra karın bölgesinden başlayan döküntünün artması ve ateşinin devam etmesi üzerine hasta hastanemize getirilmiş. Acil servisteki izleminde ilaç tedavileri kesilerek servise yatırıldı. Tüm vücut, yüz ve ekstremitelerinde yaygın makülopapüler döküntüsü olan hastadan kızamık ve kızamıkçık serolojileri gönderildi ve negatif olarak saptandı. Ekokardiyografi yapıldı ve daha önceden de tespit edilmiş olan atriyal septal defekt dışında yeni bir bulgu ortaya çıkmadı. Servisteki izleminde pnömoniye yönelik olarak klindamisin ve teikoplanin tedavileri bir hafta verildikten sonra ateş sıklığında ve döküntülerinde azalma gözlenen hastanın, bir haftanın sonunda hem ateş sıklığında hem de döküntülerinde tekrar artış oldu. İzleminin on birinci gününde pe-

* Araştırma Görevlisi, Başasistan, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

** Pediatri Doçenti, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Allerji Bilim Dalı

riferik yaymasında eozinofil sayısında ve karaciğer transaminazlarında artış saptandı. Deri biyopsisi alındı, histopatolojik incelemede epidermiste diskeratotik hücreler, bazal tabakada vakuolizasyon, dermiste perikapiller lenfosit ve eozinofil lökosit infiltrasyonu görülerek ilaç erüpsiyonu ile uyumlu olarak değerlendirildi.

DRESS Sendromu

İlaç hipersensitivite reaksiyonları, Avrupa İlaç Alerjisi Çalışma Grubu (*European Network for Drug Allergy, ENDA*) tarafından ani ve ani başlangıçlı olmayan olarak ikiye ayrılmaktadır. Ani başlangıçlı reaksiyonlar IgE aracılığı ile oluşur. İlaç alımından sonra bir saat içerisinde meydana gelir. Ürtiker, anjiyoödem, rinit, konjonktivit, bronkospazm, anafaksi ve anafaktik şok bu grupta yer alır. Ani başlangıçlı olmayan grup ise T hücre aracılığı ile oluşmaktadır. İlaç alımından bir saat sonra veya günler sonra çeşitli deri bulguları ile ortaya çıkabilir. Geç başlangıçlı ürtiker, vaskülit, toksik epidermal nekrolizis, Stevens-Johnson sendromu, eozinofili ve sistemik semptomlar ile giden ilaç reaksiyonu (DRESS, *Drug reaction/rash with eosinophilia and systemic symptoms, eozinofili ve sistemik belirtilerle birlikte olan ilaç reaksiyonu*) bu grup içinde yer almaktadır.

DRESS sendromu ilk defa 1950 yılında Chaiken tarafından antiepileptik tedavi alan bir hastada tanımlanmıştır. Takip eden zaman içinde aynı hastalık dapson sendromu, allopurinol hipersensitivitesi veya antikonvulzan hipersensitivitesi gibi farklı adlarla tanımlanmıştır. DRESS sendromunda mukokutanöz döküntü, ateş, lenfadenopati, hepatit, eozinofili veya atipik lenfositler gibi hematolojik bozukluklar ve böbrek, kalp, akciğer, pankreas gibi diğer organların eozinofilik infiltrasyonu görülmektedir. Çoklu organ tutulumu DRESS sendromunu diğer yaygın görülen ilaçla ilişkili deri reaksiyonlarından ayırır. Antiepileptikler (aromatik antikonvulzanlar “fenitoin, karbamazepin, fenobarbital”, valproat, lamotrijin.), antidepresanlar, sulfanamidler (dapson, TMP-SMX), anti-inflamatuvar ilaçlar (naproksen, diklofenak, ibuprofen), antibiyotikler (metronidazol, spiramisin, piperasilin-tazobaktam), ACE inhibitörleri (kaptopril, enalapril), beta blokörler (atenolol), allopürinol, dobutamin, propiltiyourasil gibi ilaçlar DRESS’e sebep olabilmektedir.

DRESS sendromunun sıklığı her 1.000-10.000 ilaç kullanan kişide birdir. Erişkinler çocuklara göre daha çok etkilenirler. DRESS sendromunda morta-

lite %10-20'dir ve hastalığa özgü tedaviyi acil olarak gerektirir. Bu yüzden de tanı konması oldukça önemlidir.

DRESS sendromunun mekanizması aromatik antikonvulzanları detoksifiye eden epoksid hidroksilaz enziminin eksikliği, viral enfeksiyon reaktivasyonu ve belirli HLA gruplarının neden olduğu yatkınlık ile açıklanmıştır. Normalde sitokrom p450 ile metabolize olan aromatik antikonvulzanlar epoksid hidroksilaz enzimi ile toksik olmayan metabolitlerine dönüştürülmektedir. Bu enzimde olan bir defekt diğer faktörler ile birleşince DRESS sendromunun ortaya çıkmasına neden olmaktadır.

Derinin histopatolojik incelemesi diffüz lenfositik infiltrasyon gösterir. CD4⁺ T hücreleri uyarılır ve interferon ve diğer sitokinleri salgılar. Bu da makrofajların epitelioid hücrelere farklılaşmasını ve TNF salgılamasına neden olur. Bu da hücrelerin füzyon yaparak çok çekirdekli dev hücreler oluşmasına sebep olur.

Hastalığın bulguları üç hafta ile üç ay içerisinde ortaya çıkar. En sık görülen semptom ateştir. Vakaların %90-100'ünde vardır ve genelde 38-40°C'a kadar yükselebilir. Döküntü de sık görülen bir bulgudur ve vakaların %87'sinde bulunur. Bilateral pretibiyal veya yüzde ödem %25 vakada gösterilmiştir. Lenfadenopati de oldukça yaygındır ve %75 oranında görülür.

DRESS sendromunda renal, pulmoner (interstisyel pnomoni), kardiyak (miyokardit), nörolojik (ensefalit) sistem tutulumları da görülebilmektedir. Sistemik tutulumların hastalık başladıktan haftalar sonra bile ortaya çıkabileceği unutulmamalıdır. DRESS sendromunun %10 mortaliteye neden olduğu bilinmektedir. Mortalitenin en önemli nedeni ise karaciğer yetmezliğidir. Karaciğer tutulumu olguların %70'inden fazlasında özellikle ALT yüksekliği şeklinde görülmektedir. Belirgin görülen hematolojik sorunlar ise lökositoz, eozinofili ve atipik lenfositozdur.

DRESS sendromu tanısında uluslararası bir uzlaşma yoktur. İlaçlara karşı ağır kütanöz yan etkileri ile ilgili Japon çalışma grubu (J-SCAR) tarafından bir takım kriterler oluşturulmuştur.

J-SCAR tarafından yayınlanmış tanı kriterleri:

1. İlaç kullanımından >3 hafta sonra ortaya çıkan makülopapüler döküntü
2. İlaç kesildikten 2 hafta sonra devam eden semptomlar

3. Ateş >38°C
4. Karaciğer tutulumu (ALT>100 IU/L)
5. Lökositoz, nötrofili veya atipik lenfositoz (>%5)
6. Lenfadenopati
7. HHV-6 reaktivasyonu

Son yıllarda yayınlanan yazılarda sadece HHV-6 değil, EBV, CMV, HHV-7 gibi diğer herpesvirus reaktivasyonlarının da DRESS ile ilişkisi saptanmıştır.

Diğer kriterler ise Avrupa grubu olan RegiSCAR tarafından 2007’de Kardaun ve arkadaşları tarafından yayımlanmıştır. (Tablo I)

Ateş döküntüden önce başlar ve 38-40°C arasındadır. Hastaların %90-100’ünde mevcuttur. Haftalarca devam edebilir. Ateşi döküntü takip eder. Döküntü kırmızı ve makülerdir. Makülopapüler, püstüler ya da eritema multiforme benzeri olabilmektedir. Başlangıçta yüz ve gövdenin üstünde başlar ve alt ekstremiteye doğru yayılır. Bilateral servikal, aksiller, inguinal lenfadenopati olguların %70’inde mevcuttur. Periorbital ve orofasiyal ödem (%25’inde) eşlik edebilir.

Hematolojik tutulum: Atipik lenfositler ve değişik derecede eozinofili ile birlikte lökositoz hastalığın esas semptomudur. Fakat lökositozdan önce lökopeni veya lenfopeni görülebilmektedir. Eozinofili, $1,5 \times 10^9/L$ üzerinde eozinofil saptanması durumudur. Bir iki hafta sürebilir. Karaciğer enzimlerindeki artış başladığında normale döner. Nadir olarak DRESS sendromuna eşlik eden hemofagositik sendromlar (HFS) bildirilmiştir. Hastalık başladıktan iki hafta sonra, lökosit ve trombositlerde düşüklük, laktat dehidrogenazda artış, kemik iliğinde hemofagositoz ile tanı doğrulanmaktadır. Literatürde biri fenobarbital sonrası DRESS tanısı alıp HHV6 reaktivasyonu sonucu HFS saptanan, diğeri ise romatoid artrit nedeni ile kullandığı sulfasalazin sonrası DRESS tanısı alıp EBV reaktivasyonu sonucu HFS olan iki olgu sunulmuştur.

Hepatik tutulum: DRESS’deki en sık organ tutulumu hepatittir. %70’ten fazla hastada mevcuttur ve özellikle ALT yüksekliği saptanmaktadır. J-SCAR’a göre ALT’nin 100U/L’nin üzerinde olması kriterlerden biridir. Ağır vakalarda uzamış protrombin zamanı ve parsiyel tromboplastin zamanı görülür. Çoğu hastada bu bulgular zamanla düzelse de koagulopati olan vakalarda hepatik nekroz ve sepsis ölümüne neden olabilmektedir. DRESS’de görülen hepatit ikte-

Tablo 1. DRESS sendromu için RegiSCAR tanı kriterleri:

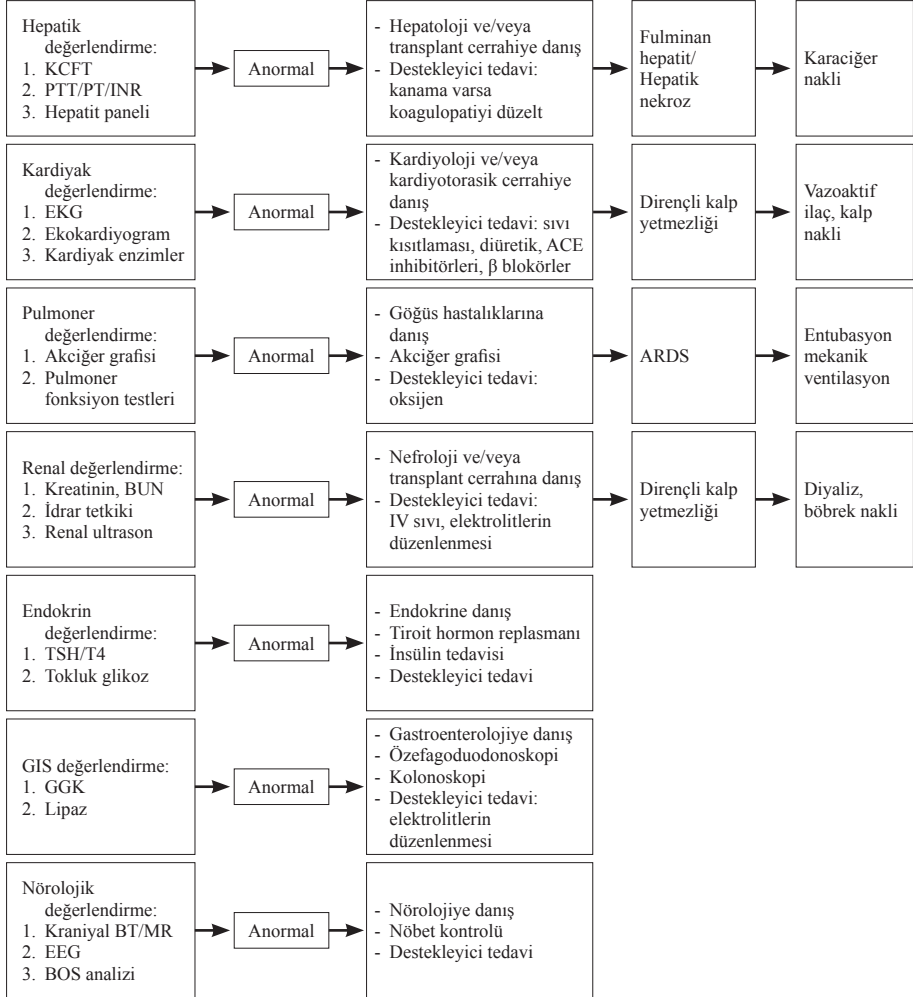
Puan	-1	0	1	2	MIN	MAX
Ateş $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$	Yok/B	Var			-1	0
Büyük lenf nodu		Yok/B	Var		0	1
Eozinofili:		Yok/B	Var		0	2
Eozinofiller			$0.7-1.499 \times 10^9\text{L}^{-1}$	$\geq 1.5 \times 10^9\text{L}^{-1}$		
Eozinofiller, IF lökositler $< 4.0 \times 10^9\text{L}^{-1}$			$\%10-\%10.9$	$\geq \%20$		
Atipik lenfositler		Yok/B	Var		0	1
Deri tutulumu:					-2	2
Deri döküntüsü yayılımı (vücut yüzey alanı%)		Yok/B	$>\%50$			
DRESS düşündüren deri döküntüsü	Yok	B	Var			
Biyopsi düşündüren deri döküntüsü	Yok	Var/B				
Organ tutulumu:*					0	2
Karaciğer		Yok/B	Var			
Böbrek		Yok/B	Var			
Kalp/kas		Yok/B	Var			
Pankreas		Yok/B	Var			
Diğer organlar		Yok/B	Var			
Düzelme ≥ 15 gün	Yok/B	Var			-1	0
Potansiyel nedenleri değerlendirme:**						
Antinuklear antikor						
Kan kültürü						
HAV/HBV/HCV serolojileri						
Klamidiya/mycoplasma						
**yukarıdakilerden hepsi veya ≥ 3 negatifse			Var		0	1
Toplam puan					-4	9

B: bilinmiyor, *1=1 organ, 2= ≥ 2 organ tutulumu, puanlama: <2: negatif, 2-3: olası tanı, 4-5: muhtemel tanı, >5: kesin tanı

Bocquet, RegiSCAR veya J-SCAR kriterlerini kullanarak DRESS sendromu tanısı

Akut tedavi

- Hemen neden olan ilacı kes
- Yoğun bakım veya yanık ünitesine kabul et: sıvı replasmanı, elektrolit anormallliğini düzelt, çevre ısısını yükselt, yüksek kalori alımı sağla, bakteriyemiye tedavi et, cilt bakımı ve uygun elbise
- Diğer tetkikler: Tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri, 24 saatlik idrar protein ve idrar eozinofil sayısı, CPK, LDH, ferritin, trigliserit, kalsiyum, PTH, TSH, kan şekeri, PT ve PTT, lipaz, protein elektroforezi, CRP, HHV-6, 7, EBV ve CMV için kuantitatif PCR, kan kültürü, ANA.
- Yüksek doz ≥ 1 mg/kg/gün sistemik kortikosteroid başla. İmmüsupresif tedaviler düşünülebilir. Topikal kortikosteroidler bulguları hafifletir.



Kısaltmalar:

ACE: anjiyotensin dönüştürücü enzim, ANA: antinükleer antikor, ARDS: akut respiratuar distres sendromu, BOS: beyin omurilik sıvısı, BT: bilgisayarlı tomografi, BUN: böbrek üre azotu, CMV: cytomegalovirus, CPK: kreatin fosfokinaz, CRP: C-reaktif proteini, EBV: ebstein bar virüs, EEG: elektroensefalogram, EKG: elektrokardiyogram, GGK: gaytada gizli kan, HHV-6,7: human herpesvirus 6,7, IV: intravenöz, KCFT: karaciğer fonksiyon testleri, LDH:laktat dehidrogenaz, MR:magnetik rezonans görüntüleme, PT: protrombin zamanı, PTT: parsiyel tromboplastin zamanı, PTH: parathormon, TSH: tiroit stimule edici hormon, T4: tiroksin

rik değildir. Fakat eğer ikterik ise daha kötü prognoza sahiptir ve ikterik olanlar cüzzamlı hastalarda dapson ilişkili DRESS'te saptanmıştır. Hepatit olan hastalarda 1 mg/kg/gün prednizolon önerilmektedir. Ağır vakalar intravenöz yüksek doz kortikostreoid tedavisinden fayda görmektedir.

Renal tutulum: Renal tutulum %11 hastada mevcuttur. Allopurinol nedeniyle görülen DRESS sendromunda bu oran %80 olmaktadır. Renal tutulumda kreatin, kan üre azotu artmakta, idrarda kreatin klerensi azalmaktadır. Renal ultrason incelemesi normaldir. Böbrek biyopsisi akut interstisyel nefrit ve tubuler nekroz ile uyumludur.

Pulmoner tutulum: Pulmoner tutulum oldukça nadirdir. Minosiklin ilişkili DRESS sendromu olan hastalarda sıklıkla interstisyel pnömoni saptanmaktadır. Pulmoner komplikasyonlar anormal pulmoner fonksiyonu, akut interstisyel pnömonitis, lenfositik interstisyel pnömoni ve akut respiratuvar distress sendromu (ARDS)'dur. Prodüktif olmayan öksürük ve solunum sıkıntısı olması pulmoner tutulumu işaret eder.

Kardiyak tutulum: Miyokardit hastalığın başlangıcından sonra 40 gün içerisinde görülebilmektedir. Miyokarditin neden olduğu kalp yetmezliğine bağlı gelişen göğüs ağrısı, taşikardi, nefes darlığı ve düşük kan basıncı gibi bulgular saptanır. Bazı hastalar ise asemptomatiktir. Elektrokardiyogramda ST-T değişiklikleri, ekokardiyogramda düşük ejeksiyon fraksiyonu ve kreatin kinaz-MB düzeyinde yükseklik saptanabilir. Tedavi olarak kortikosteroid, diüretikler, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ve β blokörler kullanılır.

Nörolojik tutulum: Menenjit ve ensefalit gözlenebilmektedir. Hastalığın başlamasından iki ile dört hafta arasında meningoensefalit gelişir. Klinik bulguları koma, nöbet, baş ağrısı ve konuşma bozukluklarıdır. Kuvvetsizlik ve kraniyal sinir felçleri de görülebilir.

Gastrointestinal sistem tutulumu: Ani gastrointestinal kanama olabilir. Bu durum sendromun hayatı tehdit eden bir tutulumudur ve CMV ülserleri nedeni ile olmaktadır. Endoskopik incelemede arteriyal kanama saptanması halinde yüksek mortalitesi nedeni ile erken müdahale önemlidir.

Diğer organ tutulumları: Yüksek serum amilaz ve lipaz seviyeleri ile pankreatit, tiroidit veya artrit de DRESS sendromunda görüldüğü bildirilmiştir. Herpes labialis, herpes zoster de bildirilen diğer durumlardır. Hastalığın ba-

şında görülmüş olmaları nedeni ile etiyolojide yeri olduğu düşünülen herpes-virus reaktivasyonunu desteklemektedir.

Hastalığın takibi sırasında haftada iki kez tam kan sayımı, ALT, AST, kreatinin, LDH düzeyleri ölçülmelidir. Tanımlamak içinse HHV-6, 7, EBV, CMV PCR'ları, tam kan sayımı, ALT, AST, alkalın fosfataz, kreatinin, LDH, ferritin, trigliserit düzeyleri ölçülmelidir.

Ayırıcı tanıda diğer döküntülü hastalıklar akla gelmektedir. Döküntü ve ateş ile acil servise başvuran bir çocuk hastada enfeksiyon, romatizmal ve allerjik hastalıklar ayırıcı tanıda mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır. Enfeksiyöz nedenler ve prodromal dönem, aşı öyküsü sorgulanmalı ve döküntünün özelliklerine (makülopapüler veya papüloveziküler) ve patognomonik işaretlere fizik muayenede dikkat edilmelidir. Yardımcı olarak laboratuvar tanı testleri kullanılabilir. Çoğu zaman EBV veya CMV ilişkili enfeksiyonlar ile ayırıcı tanısı zor olabilir. Bu enfeksiyonlarda eozinofili ve/veya hipogamaglobulinemi olmaması ile ayrılabilir. Döküntü ile başvuran bir hastada düşünülmesi gereken bir diğer durum da romatolojik hastalıklardır. Juvenil idiyopatik artrit, sistemik lupus eritematozus, juvenil dermatomyozit, Kawasaki hastalığı, Henoch Schonlein purpurası, '*criopyrin*' ilişkili periyodik sendromlar (familiyal soğuk ilişkili periyodik sendromlar, Muckle Wells Sendromu, CINCA/NO-MID) açısından ayrıntılı öykü alınmalı ve fizik muayene yapılmalıdır. Aynı zamanda DRESS atopik eritroderma ile de karışabilir. Atopik durumlarda sık karşılaşılmayan hepatit, nefrit gibi tutulumları olması ile ayırt edilebilir.

Tedavide 1-2 mg/kg/gün olacak şekilde steroid tedavisi önerilmektedir. Tekrarlama riskini azaltmak için ise hastalık klinik ve laboratuvar tetkikleri olarak stabil olduktan sonra tedavinin 6-8 hafta içinde azaltarak kesilmesi önerilir. Şiddetli olgularda pulse metilprednizolon (30 mg/kg/gün) 3 gün veya intravenöz immün globülin (İVİG) tedavisi (400 mg/kg x 5 gün 2 gr/kg/ 5 gün), plazmaferes veya bunların kombinasyonları yapılmalıdır. Yüksek doz IVIG tedavisinin iki etkisi vardır. Birincisi azalmış olan immünglobulin konsantrasyonunu kompanse eder, ikinci olarak anti-inflamatuvar etkisi ile sitokinleri regüle eder. Viral reaktivasyon şüphesi nedeni ile tedaviye gansiklovir eklenebileceği de vurgulanmaktadır.

Fransız dermatoloji birliği ilaç reaksiyonları grubu tedavi ile ilgili bir uzlaşma yanımlamışlardır. Buna göre

- Ağır bulgular yoksa: potent topikal kortikosteroidler, H1 antihistaminikler
- Ağır bulgular varsa (transaminazlar normalden 5 kat yüksek, renal tutulum, pnömoni, hemofagositoz, kardiyak..): 1 mg/kg/gün prednizona eş kortikosteroid, multidisipliner yaklaşım
- Yaşamı tehdit eden bulgular varsa (kemik iliği yetmezliğine neden olan hemofogositik sendrom, ensefalit, ağır hepatit, solunum yetmezliği): steroidler ile beraber 5 gün içinde 2 gr/kg dozda IVIG tedavisi
- Semptomlar ile beraber kanıtlanmış viral reaktivasyon: steroidler ile beraber antiviral tedavi (gansiklovir) ve/veya IVIG

Tedaviden sonraki dönemde hastanın sorumlu ilaçlarla yeniden karşılaşmasından veya kendi aralarında çapraz reaksiyon görülebilecek diğer aromatik antikonvülzan ilaçların kullanılmasından kaçınılmalıdır. Ölümle sonuçlanabilen nedenlerden dolayı ilaç provokasyon testleri yapılmamalıdır. Bazı durumlarda sebep olan ilacı saptamak veya güvenli alternatif ilaç belirlemek için yama testi kullanılabilir. Bu testin güvenli olduğu bildirilmiştir. Yama testi uygulandıktan 20 dakika sonra, ikinci ve üçüncü günlerde okunmalıdır. Tüm sonuçlar negatif bile olsa DRESS sendromuna neden olduğu düşünölen ilaç kullanılmamalıdır.

Sonuç olarak DRESS sendromu bazı ilaçların indüklediği ve herpesvirus reaktivasyonu ile görölen sistemik reaksiyondur. Çoklu organ yetmezlikleri hastalığın seyri boyunca görülebilmektedir. Mortalite riskinin yüksek olması nedeni ile erken tanı ve tedavi oldukça önemlidir.

Kaynaklar:

1. Andreas J. Bircher, MD, Kathrin Scherer, MD. Delayed Cutaneous Manifestations of Drug Hypersensitivity. Med Clin N Am. 2010; 94: 711–725.
2. Bohan KH, Mansuri TF, Wilson NM. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome: implications for pharmaceutical care. Pharmacotherapy. 2007; 27: 1425-39.
3. Husain Z, Reddy BY, Schwartz RA. DRESS syndrome part II. Manegement and therapeutics. J Am Acad Dermatol. 2013; 68: 709.

4. Kara Eroğlu F, Özen S. Herediter Otoenflamatuvar Hastlıklar. *Katkı Pediatri Dergisi Romatoloji*. 2010; 32(6), 641-666.
5. Criado PR, Jardim Criado RF, Avancini JM, et al. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) / Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome (DIHS): a review of current concepts. *An Bras Dermatol*. 2012; 87(3): 435-49.
6. Krugman S. Diagnosis of acute exanthematous diseases. In: Gershon AA, Hotez P, Katz SL (eds). *Infectious Diseases of Children* (11th edition). Philadelphia: Mosby imprint of Elsevier, 2004: 925-932.
7. Shiohara T, Iijima M, Ikezawa Z, et al. The diagnosis of a DRESS syndrome has been sufficiently established on the basis of typical clinical features and viral reactivations. *Br J Dermatol*. 2007; 156(5): 1083-4.
8. Shiorara T, Inaoka M, Kano Y. Drug induced hypersensitivity syndrome (DIHS) A reaction induced by a complex interplay among herpes viruses and antiviral and antidrug immune responses. *Allergol Int*. 2006; 55: 1-8.
9. Limsuwan T, Demoly P. Acute symptoms of drug hypersensitivity (urticaria, angioedema, anaphylaxis, anaphylactic shock). *Med Clin N Am*. 2010; 94: 691-710.
10. Tennis P, Stem RS. Risk of serious cutaneous disorders after initiation of use of phenytoin, carbamazepine, sodium valproate: Record linkage study. *Neurology*. 1997; 49: 542-6.
11. Kano Y, Ishida T, Hirahara K, et al. Visceral Involvements and Long-term Sequelae in Drug-induced Hypersensitivity Syndrome. *Med Clin N Am*. 2010; 94: 743-759.

KOLESTATİK HASTALIKLAR

Seda Karaali*, Hasan Özen**

Olgu sunumu

Kırk günlük erkek hasta sarılık yakınmasıyla getirildi. Aralarında akrabalık olmayan 25 yaşında sağlıklı anne ve 27 yaşında sağlıklı babanın ilk çocukları olarak zamanında 3.200 gram olarak spontan vajinal yolla doğmuş. Doğumdan sonra da bir sorunu olmayan bebek ve anne ikinci gün taburcu edilmişler. Sadece anne sütü alan bebeğin üçüncü gün sarılığı olmuş, doktoru normal olduğunu, birkaç gün içinde geçeceğini belirtmiş. Sarılığı 10 gün içinde düzelmiş. Bebeğin birinci ayın sonunda tekrar sarardığını fark etmişler. Dışkı rengi giderek açılmış (Şekil 1) ve idrar rengi koyulaşmış. Genel durumunda bir kötüleşme olmayan bebek bu şikayetler ile hastanemize getirildiğinde fizik muayenesinde ağırlığı 4.200 gramdı ve karaciğer kosta yayı altında 3 cm palpe ediliyordu. Dışkısı akolikti. Dalağı palpe edilmeyen hastanın diğer sistem bulguları normaldi. Laboratuvar tetkiklerinde alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST) düzeyleri hafif yüksek, gama-glutamil transpeptidaz (GGT) normal sınırın üç katından daha yüksek, total bilirübin 8,4 mg/dL, konjuge bilirübin 4,8 mg/dL idi. Hepatobiliyer ultrasonografisinde safra kesesinin çok küçük olması dışında bir anormallik bulunmadı. Biliyer atrezi tanısıyla opere edilen hastanın operasyon sırasında safra kesesi hipoplazik olarak görüldü ve yapılan kolanjiografisinde karaciğer ve duodenuma geçiş saptanmadı. Portoenterostomi yapılan hasta izleme alındı.

KOLESTAZ

Kolestaz, safra akımının azaldığı patolojik duruma verilen isimdir. Klinikte safra ile atılan maddelerin serum düzeylerinin artmış olmasının gösterilmesi ile tanı konur ve bunun için en sık bilirübin düzeyleri kullanılır. Total bilirü-

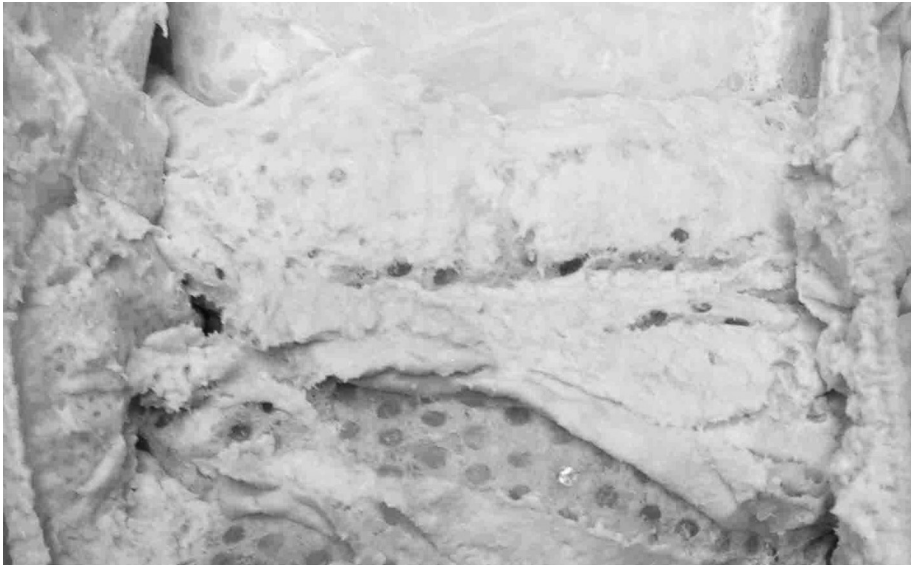
* Araştırma Görevlisi, Başasistan, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

** Pediatri Profesörü, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalı

bin >5 mg/dl ise konjuge bilirübinin totalin %15-20'sinden fazla olması ya da total bilirübin <5 mg/dl ise konjuge bilirübinin >1 mg/dl olduğu durumlarda kolestaz vardır. Kolestazda, normalde safra ile atılması beklenen konjuge bilirübin, kolesterol, safra asitleri ve eser elementler gibi maddeler serumda birikir. Kolestaza neden olan hastalıklar ve sıklıkları yaş grubuna göre değişir. Yenidoğan kolestazı (yaşamın ilk 3 ayında ortaya çıkan kolestaz durumlarını tanımlamak için kullanılır) çok sayıda kalıtsal ve kalıtsal olmayan hastalıklara bağlı olabileceği için ayrı bir önem taşır ve burada üzerinde daha çok durulacaktır.

Klinik Değerlendirme

Kolestazı olan çocuklarda, özellikle bebeklerde, klinik belirtiler genellikle benzerdir ve etiyoloji ile ilgili çok az bilgi verir. Kolestazlı çocuğu değerlendirirken, tüm hastalıkların değerlendirilmesinde olduğu gibi, iyi bir öykü almak gerekir. Öykü, çocuğun yaşına da bağlı olarak, ayrıntılı prenatal, natal ve postnatal öyküyü içermelidir. Prenatal öyküde; anne yaşı (kromozomal hastalıklar açısından önemli olabilir), gebelikte geçirilen hastalıklar (HELLP sendromu “hemoliz, artmış karaciğer enzim düzeyleri, platelet düşüklüğü”, ateşli-döküntülü hastalıklar, gebelik kolestazı), annenin ilaç, uyuşturucu kul-



Şekil 1. Akolik dışkı

lanımı, gebelik sayısı, annenin kronik hastalık öyküsü, gebelik süresi, oligo/polihidroamniyoz olup olmadığı, natal öyküde; doğum ağırlığı (düşük doğum ağırlığı-neonatal hepatitte), erken membran rüptürü (enfeksiyon, sepsis), genital hastalıklar (özellikle genital herpes enfeksiyonu), zor doğum (hipoksi, travma), postnatal; iskemi-hipoksemi, ABO/Rh uyuşmazlığı, sefal hematoma, parenteral beslenme, enfeksiyon bulguları, idrar/dışkı rengi, kusma, ishal, kabızlık gibi eşlik eden gastrointestinal sistem bulguları, bebeğin aktivitesinde azalma değerlendirilmelidir. Bebeğin ve emziriyorsa annenin almış oldukları ilaçlar sorulmalıdır. Daha büyük çocuklarda çevrede benzer hastalığı olan var mı (enfeksiyon), madde/ilâç kullanımı yanında adolesan kızlarda gebelik veya oral kontraseptif kullanımı akılda tutulmalıdır. Madde kullanımı sorulurken ailenin zararlı olabileceğini düşünmediği için söylemeyebileceği, son yıllarda tüketimi giderek artan, içeriğini tam olarak bilmediğimiz çaylar, bitkiler mutlaka sorulmalıdır. Kolestaza neden olabilecek sistemik tutulumla giden hastalıklar açısından tüm sistemlere ait sorgulama (örneğin otoimmün hastalıklara yönelik döküntü veya eklem yakınması olup olmadığı, nörolojik sorgulama, idrar rengi, öksürük, vb) yapılmalıdır. Aile öyküsü, özellikle kalıtsal metabolik hastalıklar açısından sorgulanmalıdır.

Öyküyü takiben yapılacak tam bir fizik muayene bazı hastalıklar ve çocuğun durumu hakkında bilgi verir. Antropometrik ölçümler mutlaka yapılmalı ve büyüme geriliği/büyümede duraklama olup olmadığı değerlendirilmelidir. Büyümenin etkilenmiş olması durumun ciddiyeti ile birlikte süresini de göstermektedir. Hastanın genel durumu, baş ve yüzü değerlendirilmeli, sendromik bir hastalık bulgusu olup olmadığına bakılmalıdır. Deri muayenesinde gözlenecek peteşi/ekimoz/hemanjiom hem hastalıklar (sepsis, enfeksiyon, bazı sendromlar, malignansiler, vb) hem koagülopati varlığı hakkında bilgi verebilir. İyi bir göz muayenesi ile saptanacak katarakt; galaktozemi ve bazı metabolik hastalıklar, konjenital enfeksiyonlar, koriyoretinit; intrauterin enfeksiyonlar, makülada kırmızı leke; bazı kalıtsal metabolik hastalıkların varlığı, posterior embriyotokson; Alagille sendromu, Kayser-Fleischer halkası; Wilson hastalığı açısından yol gösterici olabilir. Ekstremiteler muayenesinde yaşamın ilk birkaç ayında ödem (kistik fibrozis), asimetri, eklem kontraktürü (artrogripozis, renal disfonksiyon/Fanconi sendromu, kolestaz, ARC sendromu) bazı hastalıklara işaret edebilir. Kardiyovasküler sistem muayenesinde duyulacak bir üfürüm; Alagille sendromu, saptanacak hepato-/splenomegali; depo hastalıkları, enfeksiyonlar, malignansiler, asit varlığı; siroz ve portal hi-

pertansiyon, nörolojik bulguların varlığı; metabolik hastalıklar, mitokondriyopatiler konusunda bilgi verebilir.

Bazı klinik bulguların varlığı hastadaki karaciğer hastalığının kronik olduğunu gösterir; palmar eritem, tenar-hipotenar atrofi, kronik kaşıntı izleri, parmaklarda çomaklaşma, splenomegali, karın ön duvar damarlarında belirginleşme, telenjektazi/spider angioma görülmesi, jinekomasti, ileri dönemlerde sklerada sarılık, asit, ödem varlığı.

Çocukluk döneminde kolestaza neden olan başlıca hastalıklar Tablo I’de gösterilmiştir.

Yenidoğan döneminde kolestaz

Neonatal kolestaz, genellikle yaşamın ilk 3 ayında ortaya çıkan kolestaz durumlarını tanımlamak için kullanılır. Erken dönemde fark edilmesi ve kesin tanıya ulaşılması tedaviyi sağlayıp prognozu düzeltebilir. Nedenleri karaciğer içinde (intrahepatik) veya dışında (ekstrahepatik) olabilir (Tablo I). En sık nedenleri biliyer atrezi ve neonatal hepatittir. Yıllar içinde, tanı yöntemlerinin artmasına bağlı olarak, genetik metabolik hastalıkların oranı artarken idiyo-patik neonatal hepatitlerin oranı düşmektedir. Neonatal hepatit karaciğerde dev hücrelerin görülmesi ile karakterize olup şiddetli bir inflamasyon içermez. Sporadik veya ailesel olabilir. Burada sık görülen nedenlerden kısaca bahsedilecektir. Tedavi şansı olan ve geç tanı konulup tedavide gecikmenin mortaliteye ve sekellere neden olması nedeniyle acil tanı konulması gereken hastalıklar Tablo II’de gösterilmiştir.

Biliyer atrezi

Yenidoğan kolestazının ve çocukluk çağı karaciğer nakillerinin en sık nedenidir ve sıklığı 1/8.000 ile 1/12.000 canlı doğumdur. İlerleyici obliteratif kolanjiopati tam olarak hastalığı yansıtan durumdur. Genellikle gebelik ve doğum sorunsuzdur. Perinatal formunda (%85-90) doğumda dış safra yolları açıktır ve zamanla oblitere olur (sunulan olgudaki gibi). Embriyonik (fötal) şeklinde kanallar doğumda etkilenmiştir ve polispleni, malrotasyon, situs inversus, polispleni, intestinal malrotasyon, kompleks konjenital kalp hastalıkları ve pankreas anomalileri birlikte görülebilir. Vakaların %95’inde tüm dış safra yolları, kalanlarda ise bir kısmı etkilenmiştir. Cerrahi olarak düzeltilebilen bir

Tablo I. Çocuklukta kolestaz nedenleri**1- Safra kanalı hastalıkları:**

- a- Ekstrahepatik: Ekstrahepatik biliyer atrezi
 - Koledok kisti
 - Safra çamuru/kolelitiyazis
 - Safra kanal darlığı/perforasyonu
 - Biliyer sisteme bası yapan kitle
 - Koledokopankreoduktal bileşim yerinde anomali
 - Parazitler: Fasciola hepatica, askaris
- b- İntrahepatik: Siliyopatiler (Konjenital hepatik fibrozis)
 - Caroli hastalığı ve sendromu
 - Alagille sendromu
 - Non sendromik safra kanalı azlığı
 - Neonatal sklerozan kolanjit
- c- Safra transport defektleri: Progresif familial intrahepatik kolestaz (PFIC) 1,2,3
 - Benign rekürren intrahepatik kolestaz (BRIC)
 - Neonatal Dubin Johnson sendromu

2- Karaciğer hastalıkları:

- a- Enfeksiyonlar: Viral (CMV, Herpes, Varisella, Rubella, Enterovirüs, Adenovirüs, Hepatit B, C, HIV, Parvovirüs B19, Reovirüs tip 3, EBV)
 - Bakteriyel (sifiliz, listeria, tüberküloz)
 - Paraziter (sıtma, toksoplazma, trepanoma pallidum)
 - Fungal
- b- İdiyopatik: Dev hücreli neonatal hepatit
- c- Metabolik hastalıklar: Alfa 1 antitripsin eksikliği
 - Kistik fibrozis
 - Tirozinemi, galaktozemi, hereditör fruktoz intoleransı, glikojen depo hastalığı tip IV, sitrin eksikliği, familial hiperkolanemi
 - Lipit depo hastalıkları (Gaucher, Niemann Pick tip C, Wolman)
 - Neonatal hemokromatozis (Demir depo hastalığı)
 - Peroksizomal hastalıklar (Zellweger sendromu, infantil Refsum hastalığı)
 - Safra asit biyosentez defektleri
 - Mitokondriyal hastalıklar
 - Konjenital glikozilasyon defektleri
 - Kolesterol biyosentez defektleri
 - Wilson hastalığı

3- Sistemik hastalıklar:

- a- Enfeksiyonlar
- b- Endokrin hastalıklar: Hipotiroidi, panhipopitüiterizm/septo-optik displazi, diyabet insipit, hipoparatiroidizm, hipoadrenalizm
- c- Toksik nedenler: İlaçlar, total parenteral nütrisyon
- d- Genetik hastalıklar: Trizomiler, Donohue sendromu, Turner sendromu, Artrogripozis-re-nal tübülöpati-kolestaz (ARC) sendromu, Rotor sendromu, Aegenes sendromu.
- e- Hematolojik/onkolojik hastalıklar: Histiyoitozlar, hemofagositik lenfohistiyoitozis, eritroblastozis fetalis
- f- Diğer: Perinatal asfiksi, konjestif kalp yetmezliği

Tablo II. *Acil tanı gerektiren yenidoğan kolestaz nedenleri*

Cerrahi olarak düzeltilebilen hastalıklar; ekstrahepatik biliyer atrezi, koledok kisti, safra yolları taşı, safra yollarının spontan rüptürü, vb.

Sepsis ve tedavi edilebilecek bakteriyel, viral enfeksiyonlar

Ürosepsis/piyelonefrit

Kalıtsal metabolik hastalıklar; galaktozemi, tirozinemi tip 1, herediter früktoz intoleransı, safra asidi sentezi bozuklukları, vb.

Hipotiroidi, hipopitüiterizm gibi endokrinolojik hastalıklar

Toksik nedenler; ilaçlar total parenteral beslenme, vb.

Benign/malign tedavi edilebilen hastalıklar (hemofagositik lenfositosis gibi)

lezdyondur. Klinik belirti ve bulgular sarılık, akolik dışkı (bej-beyaz) (Şekil 1), idrar renginde koyulaşma, zamanla büyüme geriliği, koagülopati ve 2-3 ay sonra hepatomegali, asit, splenomegali ile karakterize siroz ve portal hipertansiyon gelişir.

Nedeni bilinmemektedir; enfeksiyon, çevresel faktörler, genetik ve immün mekanizmalar üzerinde durulmaktadır. Yenidoğan kolestazı olan tüm bebeklerde, özellikle akolik dışkı varsa, biliyer atrezi mutlaka dışlanmalıdır. Tanı her zaman kolay olmayabilir. Hepatobiliyer ultrasonografide triangular kord bulgusu (porta hepatisteki fibrotik yapıya ait görünüm) biliyer atrezili hastalarda görülebilir. Varsa eşlik eden diğer anormallikler örneğin, polispleni ve vasküler malformasyonlar görülebilir. Safra kesesi biliyer atrezide ya görüntülenemez veya çok küçük olarak görülür. Safra kesesinin görülmesi atreziyi ekarte ettirmeyeceği gibi görülmemesi de kesin tanı koydurmaz. Koledokolitiazis, safra kanal perforasyonu veya koledok kisti gibi diğer yapısal anormallikleri göstermede de yardımcı olur. Neonatal hepatit, kistik fibrozis veya total parenteral nütrisyondan dolayı oluşan intrahepatik kolestaz da benzer ultrasonografik bulgular olabilir. Teknisyum işaretli iminodiasetik asit türevleri ile yapılan hepatobiliyer sintigrafi ile bağırsağa atılımın olmaması biliyer atreziyi düşündürmekle birlikte ağır intrahepatik kolestaz olgularında da geçiş saptanmayabilir. Ancak duodenumda radyoaktivite saptanması biliyer atreziyi dışlamaktadır fakat rutin yapılan bir test değildir. Tanı için kolanjiyografik incelemeler de yapılabilir; eskiden bazı vakalarda yapılan perkütan kolanjiyografi artık yapılmamaktadır. Magnetik rezonans kolanjiyografi veya kesin şühe-lenilen vakalarda intraoperatif kolanjiyografi yapılır.

Perkütan karaciğer biyopsisi tanı ve diğer neonatal hepatobiliyer hastalıklardan ayırım için yararlıdır. Biliyer atrezide safra duktus proliferasyonu, safra plakları ve portal veya periportal ödem ve fibrozis olmaktadır, hepatik lobular yapı korunmuştur. Neonatal hepatitte ağır, yaygın hepatosellüler hastalık vardır, lobüler yapı bozulmuştur, belirgin infiltrasyon ve inflamasyon ile fokal hepatosellüler nekroz vardır. Tanı için patoloğun deneyiminin çok önemli olduğu unutulmamalıdır.

Hastalığın tek tedavisi cerrahidir. Cerrahi tedavide dış safra kanalları çıkarılarak bir bağırsak segmenti porta hepatise ağızlaştırılır. Safra akışı sağlamadaki başarı, ameliyat 60 gün içinde yapıldığında %73-92 iken, 60-90 gün arasında %40-50, 90-120 gün arasında ancak %25'lere düşer. Başarılı ve <60 günde yapılan portoenterostomi sonrası kendi karaciğeriyle 10 yıl yaşama oranı %30-40 kadardır. Başarılı ameliyata karşın, hastaların çoğunluğu ileri yaşlarda karaciğer nakli gerektirirler.

İdiyopatik neonatal hepatit (İNH)

İNH'de ailesel insidans daha fazladır ve sıklığı 1:2.500-8.000 arasında bildirilmektedir. Eskiden idiyopatik olarak sınıflanan birçok vaka gelişen tanı yöntemleri sayesinde etiyolojik tanı almaktadır. Prematürelerde ve gestasyonel yaşa göre ağırlığı küçük olanlarda daha sık görülür. Sıklıkla hepatosplenomegali vardır. Karaciğer biyopsisinde çok çekirdekli dev hücreler (bir adı da dev hücreli hepatittir), ekstrapedüller hematopoez, hepatositlerde dejenerasyon ve nekroz görülür ve lobüler yapı bozulmuştur. Spesifik bir tedavisi yoktur. Olguların %60 kadarı tam olarak düzelirken kronik karaciğer gelişme oranı %10 civarındadır. Akolik dışkı varlığı, aile öyküsünün olması, sert karaciğer ve biyopside biliyer zedelenme olması kötü prognoz belirtileridir.

Diğer kolestaz nedenleri

Galaktozemi, galaktoz -1 fosfat üridil transferaz eksikliğine bağlı galaktozun metabolize edilememesi ile seyreden otozomal resesif hastalıktır. 1/40.000 canlı doğumda bir görülür. Hücrelerde biriken galaktoz -1 fosfat, karaciğer, böbrek ve beyin için toksiktir. Hücre içi fosforu bağlar ve hücre içi ATP tükenmesine yol açar. Klinik bulgular süt alımını takiben kusma, erken sarılık, letarji, hipoglisemi, asidoz, ALT ve AST yüksekliği, katarakt, büyüme geriliği

ve kanama eğilimi şeklindedir. İndirekt hiperbilirübinemi ve koagulopati ile birlikte olabilir, kolestaz sonra gelişir. Böbrek tutulumu renal tübüler bozukluklar ile ortaya çıkar. İdrarda redükten madde saptanır ancak idrar glikoz çubuk testinin sonucu negatiftir (redükten madde glikoz değil). Mutasyon analizi ve eritrositlerde galaktoz-1 fosfat üridil transferaz enzim tayini ile tanı konulur. Tedavi galaktozun, dolayısıyla anne sütünün, yaşam boyu diyetten kesin olarak çıkarılmasıdır.

Tirozinemi, fumaril asetoasetat hidrolaz enzim eksikliği nedeniyle ortaya çıkar ve serumda tirozin düzeyinin yüksek olması ile karakterizedir. Karaciğer, böbrek ve santral sinir sistemi etkilenir. Karaciğer tutulumu ALT ve AST düzeylerinde hafif bir artış varken koagülasyon parametrelerinin çok bozuk olması ile karakterizedir. Bir diğer dikkat edici nokta alfa-fetoprotein düzeylerinin çok yüksek olmasıdır. Çok erken dönemde siroz, displazi ve hepatosellüler karsinom gelişir. Tanı serum ve idrarda artmış süksinil aseton düzeyi, enzim analiz ve genetik çalışmalarla konur. Tedavisi diyet ve NTBC [2-(2-nitro-4-trifluoro-methylbenzoyl)-1,3-cyclohexanedione] verilmesidir. NTBC tedavisi karaciğer karsinomu gelişmesini engellemeyebilir.

Kistik fibrozis (KF) ile ilişkili karaciğer hastalığı sık görülen pediatrik kolestatik hastalıklardır. Kistik fibrozisli hastaların yaşam beklentisindeki artış nedeni ile bu hastalarda karaciğer hastalığı artmakta ve fibrozisin siroza ilerleyişi daha sık görülmektedir. Kistik fibrozisli hastaların %17'sinde ağır karaciğer hastalığı, %10'unda siroz gelişir. Biyopside tipik bulgusu multifokal biliyer sirozdur. Ursodeoksikolik asit tedavisi safra akımını artırabilir.

Alfa-1 antitripsin eksikliği, otozomal resesif olan alfa-1 antitripsin eksikliği 1/1.800 canlı doğumda bir görülür ve çocuklarda genetik geçişli karaciğer hastalıklardan en sık görülenidir. Akciğer hasarından azalmış protein düzeyleri sorumlu iken karaciğer hasarından anormal yapıdaki proteinin hepatositlerde birikmesi sorumludur. Tanı serum düzeyinin düşüklüğü, elektroforezde anormal yapıdaki proteinin gösterilmesi (PiZZ en ağır, PiMM normal fenotip, PiSZ ve PiMZ ara tipler) ve karaciğer biyopsisinde alfa-1 antitripsin birikiminin gösterilmesi ile tanı konur.

Neonatal demir depo hastalığı (NDDH; Neonatal hemokromatozis) hızlı ilerleyen, retiküloendotelial sistemde demir depoları artmadan karaciğer, kalp ve endokrin organlarda demir depolarının artmasıdır. Hastalarda çoklu organ yetmezliği vardır ve yaşam süreleri azalmıştır. Ailesel vakalarda rapor edil-

miştir. Fetal karaciğere yönlendirilmiş maternal antikorların olduğu alloimmun bir hastalıktır. Hipoglisemi, hiperbilirübinemi, hipoalbüminemi ve derin hipoprotrombinemi vardır. Serum aminotransferez düzeyleri başlangıçta yüksek olabilir ancak hastalığın ilerlemesiyle normale iner. Bukkal mukoza biyopsisi veya MRG ile ekstrahepatik siderozisin gösterilmesiyle tanı konur. Prognozu kötüdür ve karaciğer nakli gerekir. Antioksidanların kombine kullanılması, prostaglandin infüzyonu ve şelasyon ile birlikte hastalığın sonucu değiştirilemez. Doğum sonrası etkilenen bebeklere exchange transfüzyon yapılması ve IVIG (1g/kg) verilmesi sağ kalımı arttırıp, karaciğer nakli ihtiyacını azaltır.

Alagille sendromu (arteriohepatik displazi) intrahepatik safra kanallarının sayısal azlığı ile karakterize, en sık görülen sendromdur. Portal triadda interlobular safra kanalları sayısında belirgin azalma veya yokluğu ile olur. Erken dönemde yapılan biyopside safra kanallarını içeren inflamasyon görülür. Seri karaciğer biyopsileri safra kanallarının ilerleyici destrüksiyonunu gösterir. Atipik yüz görünümü (geniş alın, derin yerleşimli, ayrıık gözler, uzun düz burun, tam gelişmemiş mandibula), oküler anormallikler (posterior embriyotokson, mikrokornea), kardiyovasküler anormallikler (periferik pulmoner stenoz, Fallot tetralojisi, pulmoner atrezi, VSD, ASD, aort koarktasyonu), vertebral bozukluklar (kelebek vertebra, vertebra füzyonu, spina bifida okkulta, kosta anormallikleri) ve tübülointerstisyel nefropati görülebilir. Kısa boy, pankreatik yetmezlik, spermatogenez bozukluğu görülebilir. Prognozu iyidir. Hastalarda kaşıntı, ksantoma ve belirgin olarak artmış serum kolesterol düzeyleri ve vitamin E eksikliğine bağlı nörolojik komplikasyonlar görülür.

ARC sendromu (Artrogripozis, Renal Fankoni sendromu/nefrojenik Diyabetes insipidus, Kolestaz), tekrarlayan enfeksiyonlar, büyüme geriliği, ishal, dismorfik görünüm, iktiyozis, dev trombositler, mental-motor gerilik bulunabilir. GGT normaldir.

Zellweger (serebrohepatorenal) sendromu nadir otozomal resesif geçişli genetik bir hastalıktır. 1/100.000 doğumda görülür. Karaciğer ve böbreğin progresif bozulmasıyla ilişkilidir ve 6-12 ayda fatal seyreder. Etkilenen bebeklerde ağır, yaygın hipotoni ve psikomotor gerilik ile nörolojik fonksiyon bozukluğu ile ilişkilidir. Hastaların anormal kafa yapısı ve yüzleri, hepatomegalisi, renal kortikal kistleri, patella ve büyük trokanterde kalsifikasyonu ve oküler anormallikleri vardır. Hepatik hücre incelemesinde peroksisomlar görülmezler.

Safra asitlerinin transport, sekresyon, konjugasyon ve biyosentez bozuklukları progresif familial intrahepatik kolestaz tip 1 veya PFIC tip 1 hastalığı (önceden Byler hastalığı) ağır bir intrahepatik kolestaz şeklidir. Steatorhea, kaşıntı, vitamin D eksikliği ile olan rikets, yavaş gelişen siroz ve düşük GGT düzeyleri ile karakterizedir. Safra kanalı azalması olmaması ve ekstrahepatik özellikleri bu hastalığı Alagille sendromundan ayırır. FIC1 genindeki bozukluk PFIC 1 hastalığı etiolojisinde rol alırken aynı gendeki bozukluk intrahepatik kolestazın diğer bir şekli olan benign tekrarlayan intrahepatik kolestaz (BRIC) tip 1 ile sonuçlanabilir. Tekrarlayan kolestaz, sarılık ve şiddetli kaşıntıya yol açarak iki haftadan altı aya kadar sürebilir. Beş yıla kadar devam edebilir. Yılda birkaç ataktan, 10 yılda bir atak şeklinde olabilir ve hayat kalitesini çok ağır etkileyebilir. BRIC tip 1’de normal kolesterol ve GGT düzeyleri görülür. PFIC tip 2, tip 1’e benzerdir ve 2. kromozomdaki bozukluktan dolayı ortaya çıkar. Kanaliküle safra asit sekresyonunda azalmaya ikincil olarak safra asidi birikimine ve ilerleyici karaciğer hastalığına yol açar. PFIC tip 3’te yüksek GGT düzeyi vardır. MDR3 (ABCB4) genindeki bozukluk nedeni ile olur ve bu gende heterozigot olan annelerde gebelik sırasında intrahepatik kolestaz gelişebilir.

Ailesel Hiperkolanemi (FHC) artmış serum safra asit konsantrasyonu, kaşıntı, büyüme geriliği ve koagülopati ile karakterizedir. Kompleks genetik mutasyonun eşlik ettiği bu hastalıkta safrada sadece unkonjuge safra asitleri bulunur, safra asidini konjuge eden enzimdeki mutasyon sonucu oluşur ve hastalar genellikle ursodeoksikolik asit tedavisine cevap verirler.

Safra Asidi biyosentez bozuklukları akut ve kronik karaciğer hastalığına yol açar. Erken tanısı ile karaciğer hasarı geri dönebilir. *Safra asidi CoA liyaz eksikliği*, safra asidi sentezine son adım glisin ve taurin ile konjugasyondur. İlk reaksiyonda hız kısıtlayıcı olan safra asidi CoA ligaz ile CoA tiyoester oluşur ve daha sonra sitozolik safra asidi CoA aminoasid N-asetiltransferaz ile glisin veya taurine ile birleştirilir. Hastalarda konjuge hiperbilirubinemi, büyüme geriliği veya yağda çözünen vitamin eksiklikleri görülür.

Çocukluk Çağında Kolestaz

Yenidoğan dönemi sonrasında görülen kolestaz genellikle akut viral hepatit veya hepatotoksik ilaçlar sonrasında oluşmaktadır. Ancak yenidoğan kolestazına yol açan birçok neden daha büyük çocuklarda da kronik kolestaza yol

açmaktadır. Bu nedenle konjuge hiperbilirubinemisi olan çocuklar ve adolesanlar akut ve kronik viral hepatit, alfa-1 antitripsin eksikliği, Wilson hastalığı, inflamatuvar bağırsak hastalığı ile ilişkili karaciğer hastalıkları, otoimmün hepatit ve intrahepatik kolestatik sendromları açısından incelenmelidir. Diğer nedenleri abdominal tümörler, büyümüş lenf nodları ve kolelitiazise bağlı tıkanıklıklar veya ilaç/toksik madde alımına bağlı hepatik inflamasyondur.

Hepatit B aşılamaının başlaması ve hepatit C'nin çocukluk çağında göreceli olarak daha az sıklıkla kronik karaciğer hastalığı/siroza neden olması nedeniyle bu yaş grubunda Wilson hastalığı oranı artmaktadır.

Laboratuvar

Laboratuvar tetkikleri düşünülen hastalığa, merkezin deneyimi ve laboratuvar olanaklarına bağlı olarak en basitinden başlayarak basamak basamak yapılmalıdır. Eğer öykü, fizik muayene ile özgül bir hastalık düşünülüyorsa doğrudan bu hastalığın tanısına yönelik testler yapılabilir. Tablo III'te kolestatik bir çocuğun/yenidoğanın değerlendirilmesinde yapılabilecek testler verilmiştir.

Tablo III. Kolestatik değerlendirilmesinde laboratuvar

Tam kan sayımı
İdrar tetkiki ve idrarda redükten madde
Karaciğer fonksiyon testleri (PT, PTT dahil)
Kültürler; idrar, kan, göbek, v.b.
Viral seroloji; TORCH, hepatit B, C, A, v.b.
Tiroit fonksiyon testleri
Kan glikoz, laktat, pH, pO ₂ , pCO ₂
α_1 -antitripsin düzeyi
İdrar/kan amino asitleri
Ter testi
İdrar organik asitleri
Galaktoz-1-fosfat üridil transferaz
Plazma amonyak
Kemik iliği aspirasyonu
Kan tirozin düzeyi
Serum safra asit düzeyi
Serum ferritin/transferrin
Ultrasonografi, hepatobiliyer sintigrafi
Tandem mass spektrometri
Karaciğer biyopsisi
Endoskopik retrograd kolanjiografi
Eksploratris laparotomi ve intaraoperatif kolanjiografi

Bazı testlerin yapılması ve yorumlanması uzmanlık ve deneyim gerektirir. Bazı testler özel koşullarda yapılmalıdır ve bu konuda laboratuvar uyarılmalıdır; örneğin, galaktozemi düşünülüyorsa idrarda redüktan madde glikoz dışındaki şekerleri de gösteren bir yöntem ile bakılmalıdır. Kalıtsal metabolik hastalık düşünülen çocuklarda örnekler atak döneminde alınmalıdır. Çocuk sağlıklı durumdayken alınan örnekler normal sonuç verebilir.

Tedavi

Kolestazlı çocuklar sarılık ve/veya kaşıntı ile başvururlar. Hepatik sentez bozukluğu hipoprotrombinemi ve kanamaya yol açabilir. Kolestatik bebeklerde, tanısı ne olursa olsun, önce kanama bozukluğu tedavi edilmelidir.

Spesifik bir hastalık varsa ve tedavi edilebiliyorsa ona özgül tedavi uygulanır (Tablo II). Cerrahi yapılması gereken hastalıklar (biliyer atrezi, koledok kisti, vb) cerrahi olarak tedavi edilmelidir.

Kolestaz nedeni ne olursa olsun hastalar progresyon ve kronik kolestaz komplikasyonları açısından artmış risk altındadır. Normalde direkt olarak safraya salınan herhangi bir madde karaciğerde kalmakta ve daha sonra dokularda ve serumda birikmektedir. Bu maddeler safra asitleri, bilirübin, kolesterol ve eser elementleri içermektedir.

Kolestatik çocukların kalorik gereksinimleri %20-50 kadar artmıştır. Verilecek besinler lezzetli, alması kolay, kalorik yoğunluğu fazla (0,8-1 kkal/ml), yarısı orta zincirli yağ asitlerinden olmak üzere yağ içeriği %30 civarında olmalıdır. Toplam enerjinin %60'ı karbonhidratlardan gelmelidir. Sodyum ve bakır içeriği düşük, çinko içeriği yüksek ve kalsiyum/fosfor oranı 2 olmalıdır. Protein kısıtlaması, ensefalopati olmadıkça, yapılmamalıdır.

İlerleyici karaciğer hasarı da biliyer siroza, portal hipertansiyona ve karaciğer yetmezliğine yol açmaktadır. Böyle hastaların tedavisi ampiriktir ve yakın izlem yol göstericidir. Kolestazın ilerlemesini veya hepatoselüler hasarın artışı ve sirozu önleyecek bilinen bir tedavi yoktur. Büyüme geriliği temel sorundur ve yetersiz sindirim ve emilimden kaynaklanan malabsorpsiyon ve malnütrisyonla ilişkilidir. Orta zincirli trigliseridleri içeren formulaların kullanımı kalorik dengenin düzelmesini sağlayabilir. Yağların ve yağda çözünen vitaminlerin yetersiz emilimi safra asit bağlayıcı kolestiraminin verilmesiyle artar. Metabolik kemik hastalığı sıkır.

Bu çocuklarda yağda eriyen vitaminlerin (A, D, E, K) sindirim ve emilimleri bozulmuş olduğundan desteklenmelidirler. Kronik kolestaza bağlı malabsorpsiyon ve vitamin E eksikliği nedeni ile dejeneratif nöromüsküler sendrom oluşur; progresif arefleksi, serebeller ataksi, oftalmopleji ve vibrasyon hissinde azalma vardır. Vitamin E eksikliği yüksek dozlarda oral vitamin verilmesi ile önlenabilir (1000 IU/gün). Eksikliğin gelişmesini önlemek için 10 mg/kg, 2-3 haftada bir im veya 25 IU/kg/gün oral d-alfa-tokoferol polietilen glikol-1000 süksinat verilebilir.

Kaşıntı genellikle ksantomlarla birliktedir, serum ve dokularda kolesterol ve safra asitlerinin birikimi ile karakterizedir. Safra kanalları tıkalı ise bu ürünlerin eliminasyonu zor olmaktadır ancak sağlam safra kanalı varlığında ursodeoksikolik asit verilmesi ile safra akımı artırılabilir veya safra asitlerinin enterohepatik sirkülasyonunu bozarak ksantomları azaltır ve kaşıntıyı azaltır. Ursodeoksikolik asit tedavisi serum kolesterol düzeyini azaltır. Günlük 15 mg/kg başlanması önerilmektedir. Kısmi eksternal biliyer diversiyon, medikal tedaviye dirençli kaşıntıda önerilmekte olup henüz siroz geliştirmemiş olan kronik kolestazi olan hastalarda (PFIC ve Alagille sendromu hastalarında) iyi sonuçlanmaktadır. Cerrahi olarak rezeke edilmiş bağırsak segmentini biliyer kondüit olarak kullanılır. Kondüitin bir parçası safra kesesine bağlanırken diğer sonu deriye ağız oluşturularak getirilir. İlerleyici fibrozis ve siroz portal hipertansiyon, asit ve varis kanamalarının gelişimine yol açar. Asit varlığı spontan bakteriyel peritonit (SBP) gelişimi için risk faktörüdür. Tedavinin ilk adımı tuz alımının 0,5 gr olarak kısıtlanmasıdır (<1-2mEq/kg/gün). Yeterli idrar çıkışı olanlarda sıvı alımının kısıtlanmasına gerek yoktur. Diüretik kullanılabaksa spironolakton (3-5mg/kg/gün 4 dozda) tercih edilir. Tek başına yeterli gelmez ise tiazid veya furosemid gibi diğer diüretikler işe yarayabilir. Aşırı asit böbrek kan akımını ve sistemik hemodinamiyi bozabilir. Parasentez ve intravenöz albümin hemodinamiyi, böbrek perfüzyonunu ve semptomları düzeltir. Gastrointestinal kanamalar varis kanamaları olabileceği gibi peptik ülser veya gastrite bağlı kanamalar da olabilir. Bu komplikasyonların tedavileri farklı olduğu için tedavi öncesi ayırıcı tanısını yapmak önemlidir. Aşırı kan transfüzyonu kanamayı arttırabileceğinden dikkatli olunmalıdır. Balon tamponadı komplikasyonlara yol açabileceğinden önerilmemektedir. Skleroterapi veya endoskopik varis ligasyonu varis kanamasında yararlı olabilir ve cerrahi seçeneklerden daha iyi olabilir. İlerlemiş karaciğer hastalığı olan hastalara karaciğer nakli düşünülebilir ve başarı oranı %85 üzerindedir. Hem yaşam süresi

uzatacaktır hem de alfa-1 antitripsin eksikliği, tirozinemi ve Wilson hastalığı gibi hastalıklarda metabolik sorunu çözecektir.

Kaynaklar:

1. Akçören Z, Göğüş S, Koçak N, ve ark. Cholesteryl ester storage disease: case report during childhood. *Pediatr Dev Pathol.* 1999; 2(6):574-6.
2. Apak RA, Beşbaş N, Özdemir S, ve ark. Hepatitis as the presenting symptom of childhood systemic lupus erythematosus. *Turk J Pediatr.* 1999; 41(4): 541-544.
3. Büyükpamukçu M, Varan A, Haberal M, ve ark. The efficacy of liver transplantation in malignant liver tumors associated with tyrosinemia: clinical and laboratory findings of five cases. *Pediatr Transplant.* 2006; 10(4): 517-20.
4. Çoban B, Gürakan F, Yüce A, ve ark. Progresif ailevi intrahepatik kolestazisli 40 vakanın klinik, laboratuvar bulguları ve seyirleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2004; 47: 7.
5. Coşkun T, Ozalp I, Koçak N, ve ark. Type I hereditary tyrosinaemia: presentation of 11 cases. *J Inherit Metab Dis.* 1991; 14(5): 765-70.
6. Demir H, Hızal G, Uslu Kızılkın N, ve ark. Serum alpha-fetoprotein levels in neonatal cholestasis. *Turk J Pediatr.* 2013; 55(2): 152-157.
7. Dinler G, Koçak N, Yüce A, ve ark. Ursodeoxycholic acid therapy in children with cholestatic liver disease. *Turk J Pediatr.* 1999; 41(1): 91-8.
8. Dinler G, Koçak N, Özen H, ve ark. Ursodeoxycholic acid treatment in children with Byler disease. *Pediatr Int.* 1999; 41(6): 662-5.
9. Dursun A, Kalkanoğlu HS, Coşkun T, ve ark. Mutation analysis in Turkish patients with hereditary fructose intolerance. *J Inherit Metab Dis.* 2001; 24(5): 523-6.
10. Gürakan F. Kolestaz. In: Özen H, Yüce A, Gürakan F, Saltık Temizel İN, Demir H (editörler). *Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme* (1. Baskı) İstanbul: Akademi Yayıncılık 2012: 221-236.
11. Gürgey A, Seçmeer G, Tavil B, ve ark. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis in Turkish children. *Pediatr Infect Dis J.* 2005; 24(12): 1116-1117.
12. Hesham A, Kader H, Balistreri WF. Neonatal Cholestasis. In: Kliegman RM, Muma P (editors) *Nelson Textbook of Pediatrics* (19th edition) Philadelphia: Elsevier Saunders, 348: 1381-1387.
13. Özen H, Koçak N, Saltık İN, ve ark. Autoimmune hepatitis. *Indian J Pediatr.* 2001; 68(8): 725-8.
14. Pereira TN, Walsh MJ, Lewindon PJ, Ramm GA. Paediatric Cholestatic Liver disease: Diagnosis, assessment of disease pregression and mechanisms of fibrogenesis, *World J. Gastrointestinal Pathophysiology*, 2010; 15: 69-84.

15. Santos J.L. Choquette M. Bezerra J.A. Cholestatic Liver Disease in Children, NIH PA Author Manuscript, Curr Gastroenterol Rep. 2010; 12(1): 30-39.
16. Tezer H, Seçmeer G, Kara A, ve ark. Cytomegalovirus hepatitis and ganciclovir treatment in immunocompetent children. Turk J Pediatr. 2008; 50(3): 228-34.
17. Yurt B, Koçak N, Özen H, ve ark. Non-Wilsonian cirrhosis in Turkish children. Indian Pediatr. 2001; 38(9): 1035-8.
18. Yüce A, Koçak N, Akhan O, ve ark. Caroli's syndrome in two siblings. Am J Gastroenterol. 2002; 97(7): 1855-1856.
19. Yüce A, Koçak N, Demir H, ve ark. Evaluation of diagnostic parameters of Wilson's disease in childhood. Indian J Gastroenterol. 2003; 22(1): 4-6.
20. Yüce A, Koçak N, Gürakan F, ve ark. Wilson's disease presented with fulminating hepatic failure in children. Dig Dis Sci. 2000; 45(4): 704.
21. Yüce A, Koçak N, Gürakan F, ve ark. Wilson's disease with hepatic presentation in childhood. Indian Pediatr. 2000; 37(1): 31-6.

PURPURA FULMİNANS

Yağmur Ünsal*, Şule Ünal**

Olgu Sunumu

Daha önce bilinen hastalığı olmayan üç yaşında erkek hastaya, travma olmaksızın sağ omuzda morluk ve ateş yüksekliği nedeniyle yapılan değerlendirilmesinde üst solunum yolu enfeksiyonu saptanıp, oral antibiyotik tedavisi başlandığı, ertesi gün ellerde, kollarda, ayaklarda, bacaklarda ve burun uç kısmında mavi-mor renkli benek tarzında birleşme eğiliminde olan döküntülerinin ortaya çıktığı ve hızla ilerlediği, aynı gün içerisinde döküntüleri purpura şeklinde değişmiş ve ayak parmaklarında gangrenöz değişiklikler görüldüğü, meningokoksemi ön tanısı ile üç gün süreyle bir sağlık merkezinde intravenöz antibiyotik, subkutan düşük molekül ağırlıklı heparin ve taze donmuş plazma tedavisi verilerek takip edildikten sonra hastanemize sevk edildiği öğrenildi. Hastanın, aralarında bilinen akrabalık olmayan; ancak aynı köyden olan 23 yaşındaki sağlıklı anne ve 27 yaşındaki sağlıklı babanın birinci çocuğu olarak, annenin ilk gebeliğinden, zamanında, 2.700 gram, normal vajinal yol ile doğduğu, prenatal ultrasonografi ve tarama testlerinin normal, gelişiminin yaşıtları ile uyumlu, aşılarının ülkemiz aşı takvimine uygun olduğu öğrenildi. Ailede benzer döküntülü hastalık, bilinen hematolojik ve başka bir önemli hastalık öyküsü olmayan hastanın yatışında yapılan fizik muayenesinde vital bulguları stabil; kol, bacaklarında yaygın yama tarzında ve birleşme eğiliminde ekimotik, purpurik döküntüler, sol ayak dorsumunda en büyüğü 4x5 cm çapında 4-5 adet bül saptandı, sol ayağın 3, 4, 5. parmaklarının nekrotik olduğu görüldü (Şekil 1). Meningeal irritasyon bulgusunun olmadığı, diğer sistem muayene bulguları doğal bulundu. Meningokoksemi şüphesi ile yapılan beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemelerinin normal olduğu görüldü. Cilt lezyonlarından yapılan yaymalarda mikroorganizma görülmedi. Protein C, protein S düzeyi

* Araştırma Görevlisi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

** Pediatri Doçenti, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı



Şekil 1. Hastanın alt ekstremitelerindeki ekimotik, purpurik döküntüler

normal görüldü, trombofili panelinde patoloji saptamadı. Akut faz reaktanları yüksek, lupus antikoagülanı ve antikardiyolipin antikorları pozitif olan hastanın değerleri tedavinin ikinci haftasında negatif olarak görüldü. Fizik tedavi uygulanan, plastik cerrahi bölümünce lezyonlarına debridman ve greft yapılan hasta genel durumu iyi, lezyonları iyileşmekte olarak takip edilmektedir.

PURPURA FULMİNANS

Purpura fulminans (PF) yenidoğan ve çocukluk döneminde görülebilen akut başlangıçlı hemorajik cilt nekrozu ve dissemine intravasküler koagülasyonun (DİK) beraber saptandığı, küçük ve orta çaplı damarların trombozuna bağlı çok hızlı çoklu organ yetmezliğine ilerleyebilen hematolojik bir acildir.

Purpura fulminans, yenidoğan döneminde protein C ve protein S gibi doğal antikoagülanların ağır kalıtsal eksikliğinin ilk bulgusu olarak görülebilmekle beraber yaşamın daha sonraki dönemlerinde ağır sepsisin bir komplikasyonu olarak veya çocukluk çağı enfeksiyöz hastalıklarından sonra görülebilir. Erken dönemde yüksek mortaliteye ve uzun dönemde de yüksek morbiditeye sebep olan PF'da hem mortalitenin önlenmesi hem de uzun dönemde ortaya çıkabilecek sağlık sorunlarının engellenmesi için erken tanı ve tedavi önemlidir. Tedavi planını oluşturmak ve uzun dönem prognozu belirlemek için PF'nın hangi hastalığa ikincil geliştiğinin belirlenmesi anahtar role sahiptir.

Purpura fulminansın başlangıç lezyonu olan iyi sınırlı eritematöz maküller hızla düzensiz sınırlı ortası mavi-siyah hemorajik nekroza ilerler. Tipik lezyonların ortası nekrotiktir ve normal cilt ile birleşim yerinde solmakta olan eritematöz bir alan ile çevrilidir. Dermiste hemorajik nekroza bağlı lezyonlar ciltten kabarık, koyu renkli ve ağrılıdır. Vezikül ve bül oluşumu görülebilir. Erken dönem PF lezyonları basit travmaya ikincil yaralarla veya immün trombositopenik purpura, trombotik trombositopenik purpura gibi diğer purpurik lezyonlar ile karışabilir. Ancak bu hastalıkların lezyonlarında nekroz görülmez. Henoch-Schönlein purpurası ise purpurik lezyonların daha küçük boyutlu, ürtikeryal olması ve çok nadir nekroza ilerlemesi ile PF'dan ayrılır. Erken dönemde lezyonlar tedavi ile geri dönüşlü iken lezyon başlangıcından 24-48 saat sonra tam kat nekroz ve yumuşak doku harabiyeti görülen lezyonlar genellikle cerrahi debridman, fasiyotomi ve amputasyon gerektirir. Ayırıcı tanıda lezyonların özgül görünimleri kadar destekleyici klinik ve laboratuvar bulguların da belirleyici olduğu unutulmamalıdır.

Purpura fulminansın erken dönem lezyonları histolojik olarak küçük dermal damarlarda mikrotrombüse bağlı kapiller dilatasyon ve eritrositler ile konjesyon olarak tanımlanır. Geç dönem lezyonları ise histolojik olarak dermise sı-zan kan elemanları, geri dönüşümsüz endotelial iskemik zedelenme ve gangrenöz nekroz olarak görülür.

Purpura fulminans patogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır. Purpura fulminans, hastaların %10-20'sinde ağır akut sepsisin ilk bulgusu olarak veya meningokokal septiseminin ana bulgusu olarak görülebilir. Daha nadir olarak *Streptococcus haemophilus* ve stafilokoksepsisinde görülebilir. Çocukluk ça-ğında üst solunum yolu enfeksiyonları veya varisella enfeksiyonun akut dönemi sonrasında saptanan bir etken olmaksızın otoimmün sebeplere ikincil saptan-

nabilir. Çok nadir olarak protein C ve protein S'in kalıtsal eksiklikliğine bağlı ağır PF gelişebilir.

Ağır Sepsiste Purpura Fulminans

Purpura fulminans, ağır sepsiste koagülasyon ve kompleman yollarının sistemik aktivasyonu ve endotel disfonksiyonuna ikincil gelişen DİK'e bağlı görülebilir. Koagülasyon yollarının aktifleşmesi ile dolaşımda bulunan pıhtılaşma faktörlerinin ve trombositlerin tüketimi kanamaya yol açarken, protein C ve protein S gibi antikoagülan ve anti-inflamatuvar proteinlerin kaybı trombüs oluşumu, fibrinolizin engellenmesi ve inflamatuvar yolların aktivasyonuna neden olur.

Meningokok gibi etkenlere bağlı görülen DİK ile komplike ağır sepsiste PF'nın bir diğer oluşum mekanizması ise küçük damarlarda protein C aktivasyonunda yerel bozukluğa bağlı dermal mikrovasküler trombüs oluşumudur. Ağır sepsise ikincil görülen PF lezyonları diğer etiyolojilere ikincil gelişen lezyonlardan farklı olarak özellikle distal ekstremitelerden başlayıp proksimale doğru ilerler. Bu hastalarda başta akciğer, böbrek ve santral sinir sistemi olmak üzere diğer dokularda da mikrovasküler tromboz ve hemorajik enfarkt görülebilir. Bu sebeple ağır sepsis ile birlikte görülen PF'de erken başlangıçlı, hızlı ilerleyen çoklu organ yetmezliği bulguları ve yüksek mortalite izlenir.

Post-enfeksiyöz Purpura Fulminans

Post-enfeksiyöz PF, pek çok farklı etken ile ilişkisi bildirilmiş olmakla beraber sıklıkla varisella ve streptokok enfeksiyonları ile ilişkilidir. Bazı hastalarda yakın zamanda geçirilmiş ateşli hastalık öyküsü veya gösterilebilir bir hastalık etkeni olmayabilir. Post-enfeksiyöz PF etiyolojisi özellikle diğer yönlerden sağlıklı bir çocukta PF ve DİK görülüyorsa akla gelmelidir. Ateşli bir enfeksiyondan birkaç gün veya hafta sonra PF lezyonları ortaya çıkabilir.

Post-enfeksiyöz PF hastalarında lezyonlar daha çok vücudun alt kısımlarında, kalça ve bacakların alt kısımlarında ve erkeklerde skrotum ve peniste görülebilir. Bu hastalarda lezyonlar sepsise ikincil görülen PF lezyonlarından farklı olarak ekstremiteler distalinde izlenmez, vücudun üst yarımında, baş, boyun ve kollarda çok nadir olarak görülebilir. Büyük venlerin trombozu, sistemik mikrovasküler tromboz ve çoklu organ yetmezliği bu hastalarda çok nadir olarak

görölmekle beraber iyi tedavi edilmemiş hastalarda hastalığın ilerleyen dönemlerinde görölebilir.

Post-enfeksiyöz PF'de patogeneze protein S ile çapraz reaksiyon gösteren ve protein S'in yıkımını arttıran IgG özellikteki otoantikorların neden olduğu edinsel protein S eksikliği olarak açıklanabilir. Varisella enfeksiyonuna ikincil PF'de antifosfolipid antikor pozitifliği de gösterilmiştir. Bu antikor yüksekliği genellikle geçicidir ve tromboz gelişimi ile ilişkili olmadığı gibi klinik bir önemi de bulunmamaktadır.

Kalıtasal Protein C ve Protein S Eksikliğine Bağlı Purpura Fulminans

PROC ve *PROS1* genlerindeki mutasyona bağlı görölen ağır kalıtasal protein C ve protein S eksikliği PF ile prezente olabilir. Purpura fulminans, homozigot veya *birleşik* heterozigot *PROC* mutasyonu varlığında görölen protein C'nin ağır fonksiyon kaybıyla oluşur. Heterozigot *PROC* mutasyonu sonucunda görölen, çocukluk ve erişkin çağda venöz tromboembolik hastalık için risk oluşturan kısmi protein C eksikliğinin insidansı 1:200-500 olarak bildirilmiştir. Bu bilgi doğrultusunda ağır protein C eksikliğinin beklenen prevalansı 1:40.000-250.000 olarak bildirilmesine rağmen İngiltere'de ağır protein C eksikliği için uzun dönem tedavi alan sadece sekiz hasta bulunmaktadır. Veriler arasındaki bu önemli farkın, ağır protein C eksikliğinin perinatal mortalitesi ve fetal dönemde kayıp oranlarının fazla olması, bu yaş grubunda ağır protein C eksikliği tanısı koymadaki zorluklar ile açıklanabileceği düşünülmektedir.

Ağır kalıtasal protein C eksikliğine bağlı PF'nin klinik bulguları doğumdan sonraki birkaç saat-gün içerisinde gelişen yaygın ve ilerleyici cilt nekrozu, parmaklarda ve uzuvlarda görölen gangrendir. Lezyonlar, topuk ve kalça gibi basınç bölgelerinde veya post-infeksiyöz PF'de olduğu gibi alt ekstremitelerde ve genital bölgede görölebilir. Ağır protein C eksikliği olan hastaların aile öyküsünde anne ve babası arasında genellikle akrabalık olması ve önceki gebeliklerde kayıp dikkat çekmektedir. Etkilenmiş yenidoğanlarda genellikle antenatal veya erken postnatal serebral venöz tromboz ve buna ikincil periventriküler hemorajik enfarkt ve hidrocefali gibi santral sinir sistemi tutulumu görölür. Ağır protein C eksikliğinde vitreal kanama, retinal ven, arter veya vitreal ven trombozuna bağlı körlük görölebilir. Yaygın mikrovasküler tromboza bağlı çoklu organ yetmezliği ve büyük damar trombozu görölebilir. Purpura

fulminans olmaksızın büyük damar trombozu ile prezente olan ağır kalıtsal protein C eksikliği de bildirilmiştir.

Purpura Fulminansta Laboratuvar İncelemeleri

Purpura fulminansın belirleyici laboratuvar bulguları DİK ile ilişkili uzamış aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT), uzamış protrombin zamanı, trombositopeni, plazma fibrinojen konsantrasyonunun azalması, fibrin yıkım ürünlerinin artması ve mikroanjyopatik hemolitik anemi bulgularıdır. Ancak bu laboratuvar bulgularının hiçbirinin PF'ye özgün olmadığı ve herhangi bir nedene bağlı gelişen DİK'te de görülebileceği unutulmamalıdır.

Protein C ve protein S seviyesinin ölçülmesi de ayırıcı tanı için gereklidir. Purpura fulminansta genellikle azalmış protein C ve protein S seviyeleri görülür. Ancak veriler değerlendirilirken protein C ve S'nin normal fizyolojik plazma konsantrasyonunun yaşa göre farklılık gösterdiği, örnek eldesinden önce taze donmuş plazma verilmesi gibi ekzojen protein C replasmanı yapıldığı durumda örneğin gerçek plazma konsantrasyonunun yansıtmadığı akılda tutulmalı ve elde edilen veriler klinik veriler doğrultusunda yaşa uygun referans aralıklarına bakarak tercihen bir pediatrik hematolog tarafından değerlendirilmelidir.

Purpura fulminans sebebiyle tetkik edilen bir yenidoğanın anne ve babasında protein C ve protein S seviyelerinde kısmi düşüklük saptanması büyük oranda kalıtsal protein C ve S eksikliğini gösterirken bu ölçümlerin normal saptanması durumunda protein C ve S'nin kalıtsal eksikliği olası değildir. Sağlıklı kadınlarda postpartum dönemde protein S düzeylerinin düşük olabileceği de akılda tutulmalıdır.

Purpura fulminansta etiyolojik nedenlerinin belirlenmesi ve ayırıcı tanı yapılması PF hangi hastalığa ikincil görülürse görülsün laboratuvar bulgularının DİK ile uyumlu olması ve doğal antikoagülanlar olan protein C ve S seviyelerinin düşük saptanması sebebiyle zordur. Bir başka deyişle DİK bulgularıyla beraber düşük protein C ve S düzeyinin gösterilmesi PF etiyolojisini açıklığa kavuşturmak için yeterli değildir.

Klinik uygulamada PF'a sebep olan hastalığın tanımlanması hastanın yaşı ve başvuru anındaki özelliklerin belirlenmesi ile olur. Ağır sepsis ikincil PF, etkenin gösterilmesi, akut faz reaktanlarının yüksek olması ve antimikrobiyal tedaviye yanıt ile tanı alır. Ağır sepsise ikincil PF'da tedaviye erken dönemde

başlanması ile mikrovasküler tromboz ve DİK bulguları erken dönemde kendini sınırlar ve yeni PF lezyonları görülmez. Bebeklik veya çocukluk çağında başka bir ateşli hastalığın iyileşme döneminde olan genel durumu iyi hastalarda post-enfeksiyöz PF akla getirilmelidir. Bu grup hastalarda bulgular daha uzun süreye yayılabilir. Serolojik testlerin yakın zamanda geçirilmiş varisella enfeksiyonunu desteklemesi veya lupus antikoagülanı pozitifliği durumunda post-enfeksiyöz PF tanısı kuvvetlenir. Ağır kalıtsal protein C ve protein S eksikliği tanısı *PROC* ve *PROS1* genlerinde homozigot ve *birleşik* heterozigot mutasyonların gösterilmesi ile tanınabilir.

Purpura Fulminansın Erken Dönem Tedavisi

Purpura fulminans, genellikle hızlı ilerleyen trombotik hasara bağlı çoklu organ yetmezliği ve ağır sepsisin beraber görüldüğü, altta yatan etiyolojik sebepten bağımsız hematolojik bir acildir. Yenidoğan döneminde ve daha büyük çocuklarda da PF tedavisinde öncelikle enfeksiyöz etiyolojiye yönelik geniş spektrumlu antimikrobiyal tedavi ve destek tedavi başlanmalıdır. Dissemine intavasküler koagülasyonun eşlik ettiği PF tedavisinde DİK sebebiyle tüketilen prokoagülan ve antikoagülan plazma proteinlerinin yerine konması için taze donmuş plazma (10-20 ml/kg günde 2-3 kez) desteği acil olarak verilmelidir. Hastalara ağır trombositopeni (trombosit sayısı $<50 \times 10^9$ /L), hipofibrinojenemi (plazma fibrinojen konsantrasyonu <1 g/L) veya patolojik kanama durumlarında sırasıyla trombosit süspansiyonu (10-15 ml/kg) ve kriyopresipitat (5 ml/kg) verilmelidir.

Taze donmuş plazma ile ampirik tedavi hem post-enfeksiyöz PF hem de ağır protein C ve protein S eksikliği varlığında uygundur. Başlangıç döneminde tedavi, yeni PF lezyonlarının ortaya çıkmaması ve DİK parametrelerinin stabilizasyonu veya düzelmesi ile ayarlanır. Ancak post-enfeksiyöz PF'da protein S'in otoimmün yollarla klirensi arttığı ve uygun plazma seviyesinin yalnızca taze donmuş plazma desteği ile sağlanamayabileceği unutulmamalıdır. Yüksek volümde protein S sağlamak için kullanılabilecek ticari protein S konsantrasi yoktur. Hem yenidoğan döneminde hem de ileri çocukluk çağında taze donmuş plazma kullanımının sıvı yüklenmesi ve transfüzyon ilişkili alerji veya transfüzyon ilişkili akciğer hasarı gibi yan etkileri olabileceği akılda tutulmalıdır.

Purpura Fulminansta Antikoagölasyon

Purpura fulminansta antikoagölasyon DİK'e bağılı prokoagölün ve koagölün maddelerin yıkımı dolayısıyla artmış kanama riski bulunduğundan dikkatli yapılmalıdır. Büyük venöz damar trombozu, santral venöz kateter trombozu varlığında hastanın kilosuna göre unfraksiyone heparin tedavisi taze donmuş plazma ile birlikte verilmelidir. Antikoagölasyonun taze donmuş plazma ile yapılması hem kanama riskini azaltır hem de ağır sepsiste görülen edinilmiş antitrombin eksikliğine bağılı heparin direncini engeller. Tedavi etkinliği aPTT ile takip edilmelidir.

Purpura fulminansın erken dönem tedavisi tamamlandıktan sonra klinik tabloya büyük damar trombozu eşlik ediyorsa antikoagölasyona devam edilmelidir. Bu hastalarda vitamin K antagonistleri protein C ve protein S'nin yıkımına sebep olabildiği için çok dikkatli kullanılmalıdır. Vitamin K antagonistleri düşük dozda başlanmalı ve en az 48 saat, hedef INR değerine ulaşılan kadar unfraksiyone heparin ile beraber verilmelidir.

Purpura Fulminansın Uzun Dönem Sonuçları

Ağır sepsis ile beraber görülen PF, sepsis tedavisi ile kendini sınırlar ve yeni PF lezyonlarının oluşumu engellenir. Benzer şekilde, post-enfeksiyöz PF'ta bulguların başlangıç döneminde nötralizan protein S antikorları dolaşımda saptandıktan sonra 1-2 hafta içerisinde yeni lezyonlar ortaya çıkabilir. Derinin tüm katlarını içeren deri nekrozu varlığında iyileşme 4-8 hafta sürer ve genellikle skar dokusu oluşur. Bu nedenle hastaların çoğu cerrahi debridman, fasyotomi ve amputasyon veya plastik rekonstrüksiyon ihtiyacı duyar. Sepsise ikincil PF'de hastalarda uzun dönemde nörolojik, psikolojik sekeller görülebilir bu nedenle hastaların tedavisinde multidisipliner yaklaşım gereklidir.

Ağır kalıtsal protein C eksikliği olan yenidoğan ve çocuklarda PF riski devam ettiği için bu hastalara uzun dönem antitrombotik tedavi verilmelidir. Protein C replasman tedavisi tek başına ya da kumadin veya düşük molekül ağırlıklı heparin tedavisi ile beraber verilmelidir. Bu hasta grubunda tek başına antikoagölün tedavinin de PF'nin tekrarını engelleyebildiği bildirilmiştir. Ağır kalıtsal protein C ve protein S eksikliğinin uzun dönem tedavi seçeneği karaciğer transplantasyonudur. Bu hastalarda eşlik eden ağır nörolojik ve oftalmolojik hasar genellikle gecikmiş psikomotor gelişim, körlük, epilepsi, hidrosefali ve

serebral palsi gibi ağır sekeller ile sonuçlanır. Protein C replasman tedavisinin ve bu kronik sağlık sorunlarının yönetimi deneyimli pediatrik hematolog liderliğinde multidisipliner bir yaklaşımın sağlanabileceği merkezlerde yapılmalıdır.

Kaynaklar

1. Adcock DM, Hicks MJ. Dermatopathology of skin necrosis associated with purpura fulminans. *Semin Thromb Hemost* 1990;16:283–92.
2. Allaart CF, Poort SR, Rosendaal FR, *et al.* Increased risk of venous thrombosis in carriers of hereditary protein C deficiency defect. *Lancet* 1993;341:134–8.
3. Bernard GR, Ely EW, Wright TJ, *et al.* Safety and dose relationship of recombinant human activated protein C for coagulopathy in severe sepsis. *Crit Care Med* 2001;29:2051–9.
4. Buysse CM, Raat H, Hazelzet JA, *et al.* Long-term health status in childhood survivors of meningococcal septic shock. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2008;162:1036.
5. Childers BJ, Cobanov B. Acute infectious purpura fulminans: a 15-year retrospective review of 28 consecutive cases. *Am Surg* 2003;69:86–90.
6. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, *et al.* Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 2008;36:296–327.
7. E Chalmers, P Cooper, K Forman ve ark. Purpura Fulminans: Recognition, diagnosis and management. *Arch Dis Child* 2011;96: 1066-1071.
8. Faust SN, Levin M, Harrison OB, *et al.* Dysfunction of endothelial protein C activation in severe meningococcal sepsis. *N Engl J Med* 2001;345:408–16.
9. Fernandez-Burriel M. Severe clinical presentation of protein C deficiency in a type I/II compound heterozygote newborn. *Thromb Haemost* 2005;94:216–18.
10. Josephson C, Nuss R, Jacobson L, *et al.* The varicella-autoantibody syndrome. *Pediatr Res* 2001;50:345–52.
11. Kenet G, Strauss T, Kaplinsky C, *et al.* Hemostasis and thrombosis in critically ill children. *Semin Thromb Hemost* 2008;34:451–8.
12. Knoebl PN. Human protein C concentrates for replacement therapy in congenital and acquired protein C deficiency. *Drugs Today* 2008;44:429–41.
13. Levi M, de Jonge E, van der Poll T, *et al.* Disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost* 1999;82:695–705.
14. Levin M, Eley BS, Louis J, *et al.* Postinfectious purpura fulminans caused by an autoantibody directed against protein S. *J Pediatr* 1995;127:355–63.

15. Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Jacobson LJ, *et al.* Severe neonatal protein C deficiency: prevalence and thrombotic risk. *J Pediatr* 1991;119:793–8.
16. Marlar RA, Neumann A. Neonatal purpura fulminans due to homozygous protein C or protein S deficiencies. *Semin Thromb Hemost* 1990;16:299–309.
17. Nadel S, Goldstein B, Williams MD, *et al.* Drotrecogin alfa (activated) in children with severe sepsis: a multicentre phase III randomised controlled trial. *Lancet* 2007;369:836–43.
18. Newall F, Johnston L, Ignjatovic V, *et al.* Unfractionated heparin therapy in infants and children. *Pediatrics*.2009;123:510.
19. O'Shaughnessy DF, Atterbury C, Bolton Maggs P, *et al.* Guidelines for the use of fresh-frozen plasma, cryoprecipitate and cryosupernatant. *Br J Haematol*2004;126:11–28.
20. Warner PM, Kagan RJ, Yakuboff KP, *et al.* Current management of purpura fulminans: a multicenter study. *J Burn Care Rehabil*.2003;24:119–26.
21. Williams MD, Chalmers EA, Gibson BE. The investigation and management of neonatal haemostasis and thrombosis. *Br J Haematol*.2002;119:295–309.
22. Wong VK, Hitchcock W, Mason WH. Meningococcal infections in children: a review of 100 cases. *Pediatr Infect Dis J*.1989;8:224–7.

SİNÜZOİDAL OBSTRÜKSİYON SENDROMU (VENOOKLUZİV HASTALIK)

Emre Göçer*, Barış Kuşkonmaz**

Olgu Sunumu

İlk defa 11 günlükken gelişen sarılığı fark edilip hastaneye götürülen hastanın indirekt hiperbilirübinemi tanısıyla fototerapi tedavisi verilmiş. İzlemde ortaya çıkan ateş ve kilo kaybı nedeniyle değerlendirildiğinde omfalit tanısıyla 9 gün intravenöz antibiyotik tedavisine başlanmış, tedavisinin tamamlanmasından 5 gün sonra, 27 günlükken ateş nedeniyle tekrar aynı merkezde yapılan incelemelerinde beyaz küre yüksekliği olması ve periferik yaymasında silme blast saptanması üzerine hastanemize sevk edilmiştir. Akut myeloblastik lösemi tanısı konarak, beyaz küre yüksekliğine yönelik olarak kan değişimi yapıldı. AML-BFM 2004 kemoterapi protokolü verildi. Tam remisyona girmesiyle altı aylıkken HLA tam uyumlu kardeşinden hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) amacıyla Kemik İliği Transplantasyon Ünitesi'ne yatırıldı.

HKHN öncesi hazırlık rejimi sonrasında HLA tam uyumlu kardeşinden nakil yapıldı. Naklin beşinci gününde nötropenik ateşi olması nedeniyle antibiyotik tedavisi başlandı. Transaminaz ve kreatinin değerlerinde yükselme saptandı. Naklin on üçüncü gününde izleminde karın çevresinde 1,5 cm artış olan, karında hassasiyeti bulunan hastanın vücut ağırlığında 700 gram artış saptandı. Ciltte yaygın peteşleri gelişti ve kan bilirübin düzeyinde artış saptandı.

SİNÜZOİDAL OBSTRÜKSİYON SENDROMU (VENOOKLUZİV HASTALIK)

Sinüzoidal obstrüksiyon sendromu (SOS) veya daha önce bilinen adı ile venookluziv hastalık; sinüzoidal endotelial hücrelere hasar sonucu gelişen, ağ-

* Araştırma Görevlisi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

** Pediatri Doçenti, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı

rılı hepatomegali, sarılık, ağırlık artışı ve sıvı retansiyonu ile karakterize bir klinik tablodur. SOS ile ilgili ilk yayın 1920 yılında yapılmıştır. Daha sonraki yıllarda pirolizidin alkaloidleri içeren bitkisel çayların ve diğer bazı geleneksel çayların SOS'a neden olduğu gösterilmiştir. SOS, hematopoetik kök hücre transplantasyonu (HKHT) sonrasında, hem çocuk hem de erişkin hastalarda görülebilen bir klinik tablo olarak, ilk kez 1979'da bildirilmiştir.

Solid organ transplantasyonu, immünsupresif kullanımının gerektiği inflamatuvar bağırsak hastalıkları, preoperatif kemoterapi gerektiren kolorektal kanser, karaciğer metastazları gibi çeşitli durumlarda görülmesi, hastalığın farkındalığını artırmıştır. Günümüzde SOS'a yol açtığı bilinen başlıca durumlar; aktinomisin D, azatiyopürin, busulfan, karmustin, sitozin arabinosid, siklofosfamid, dakarbazin, gemtuzumab-ozogamisin, melfalan, merkaptopürin, mitomisin, oksaliplatinler, pirozilidin alkaloidleri, üretan, terbinafin 6-tioguanin kullanımı, geleneksel bitki çaylarının içilmesi, HKHT, tüm vücut ışınlaması, abdomen ışınlaması ve ABO uyumsuz trombosit transfüzyonu gibi durumlardır. Mevcut durumların hangisinin daha fazla SOS'a yol açtığıyla ilgili bir literatür verisi bulunmamakla birlikte artan önemi ve sayısı nedeniyle buradaki yazıda daha çok HKHT sonrası oluşan SOS'tan bahsedilecektir.

SOS, HKHT'ü sonrası genellikle ilk 30 günde ortaya çıkan bir komplikasyondur. Tarihsel olarak insidansının %5-60 arasında olduğu bildirilmiştir. İnsidanstaki bu farklılık, kullanılan hazırlık rejiminin yoğunluğu, transplant tipi, risk faktörlerinin olup olmaması ve SOS tanısında kullanılan kriter farklılıklarından kaynaklanmaktadır. Günümüzde SOS sıklığı, miyeloablative rejimlerde %10-15 arasında değişmektedir, azaltılmış rejimlerde ve olog transplantasyonlarda bu oran <%5'tir. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Hematoloji Bilim Dalının yayınladığı bir çalışmada, 1996-2012 yılları arasında 187 çocuğa yapılan 204 allojenik HKHT retrospektif olarak incelenmiş ve SOS sıklığı %10,8 saptanmıştır.

Patogenez

SOS patogenezinde; sitotoksik ajanların yol açtığı sinüzoid endotel hücre hasarı, bu hasar sonrasında oluşan proinflamatuvar kaskada bağlı ödem ve sinüsoidal bütünlüğün bozulması, Disse aralıklarına eritrosit, lökosit ve hücre materyallerin sızması önemli rol oynamaktadır. Sitotoksik ajanların yol açtığı glutatyon ve nitrik oksit depleasyonu, intrahepatik matriks metalloproteinazla-

rında ve vasküler endotelyal büyüme faktöründe artış, beraberinde pıhtılaşma faktörlerinin aktivasyonu ile gelişen oklüzyon sonucu, hepatik akımda staz ve konjesyon ortaya çıkmakta, hepatik dolaşım bozulmakta ve sonuçta hepatosit nekrozu ve karaciğer yetmezliği gelişmektedir. Geç dönemde karaciğer fibrozisinin de eklendiği düşünülürse, SOS sürecinin ne kadar yıkıcı olduğu daha iyi anlaşılır. Artan portal basınç ve azalan nitrik oksit düzeyi ile beraber renal tübüler hasar gelişir, buna bağlı olarak sodyum atılımı azalır ve sıvı retansiyonu meydana gelerek hepatorenal sendrom kliniği oluşabilir.

Risk Faktörleri

SOS gelişiminde önemli pek çok risk faktörü bulunmaktadır. Bu risk faktörleri Tablo I'de sınıflandırılmış olarak sunulmuştur.

Klinik Bulgular

Klinik bulgular genel olarak HKHT'ü sonrası ilk 30 günde oraya çıksa da, bazı hastalarda 30 günden sonra da görülebilir. Hastalarda kilo artışı, asit ile beraber sıvı retansiyonu, ağırlı hepatomegali ve sarılık, başlıca klinik bulgularıdır.

Vücutta su ve tuz tutulumuna bağlı asemptomatik kilo artışı SOS'un ilk bulgusudur. Transplantasyon sürecinde artan intravenöz sıvı infüzyonları nedeniyle, SOS'un bu bulgusu gözden kaçabilmektedir. Sonrasında, direkt bilirübin düzeyinde artış görülür. Bilirübin yüksekliğinin derecesi ve artış hızı SOS şiddetinin ve seyrinin belirlenmesinde önemlidir. Bu sırada alkalin fosfataz ve transaminaz seviyelerinde artış da gözlenebilir. Bazı SOS'lu hastalarda tek semptom olan şiddetli sağ üst kadranda ağrısı önemli klinik bulgulardandır. Fizik muayenede hepatomegali ve asit saptanması tanının konmasında önemlidir. Asit ve kilo artışının diüretik tedavisine dirençli olabileceği akılda tutulmalıdır. Aynı zamanda, intravasküler alandaki sıvı kaybı akut böbrek yetmezliği ile sonuçlanabilmektedir. Bu konuda yapılan bir çalışmada, SOS'lu hastaların %25'inde diyaliz gereksinimine yol açacak derecede böbrek yetmezliğinin geliştiği rapor edilmiştir. Trombosit transfüzyonuna dirençli trombositopeni gelişmesi SOS'un diğer bir bulgusudur. Ayrıca, karaciğer fonksiyonlarında bozulma, koagülasyon faktörlerinin yetersizliğine, sonuçta da protrombin zamanında uzamaya neden olur. Hastalık ilerledikçe; ciddi ensefalopati, interstisyel pnömonitis, hepatorenal sendrom, pulmoner kanama, gastrointestinal sistem kanaması, konjestif kalp yetmezliği gelişebilmektedir.

Tablo 1. VOH risk faktörleri

Hasta ve hastalık ilişkili faktörler	Transplant ilişkili faktörler
Genç<yaşlı (yetişkinler için)	Sinjenetik/otolog<allojenik
Erkek<kadın	HLA uyumlu kardeş<akraba dışı
Karnofsky skoru <90	HLA uyumlu<minor uyumsuzluk<major uyumsuzluk
Norethisterone alan kadın hasta	T hücre depleasyonu<T hücre depleasyonu yapılmaması
Non-malignans< malignans<bazı malignansiler	Hazırlık rejimi ve GVHH profilaksisi
Remisyon<relaps	Myeloablative rejim
Beyond second remission	
Metabolik sendrom	Busulfan ve TBI bazlı rejim kullanımı
AT-III ve t-PA eksikliği, Aktive protein C rezistansı	TBI:
	Fraksiyone<tek doz
	Düşük doz hızında<yüksek doz hızında
	12 Gy'den düşük<12 Gy'den yüksek
	Total doz:
	Cy tek başına<Cy-TBI<BVC
	RIC<MAC
CMV seroloji pozitifliği	Busulfan verilme şekli
	intavenöz<doz takibi ile oral<doz takibi yapılmadan oral
Gen polimorfizmleri (ör: GSTM1, GSTT1, heperanaz)	Bu+diğer alkilleyici ilaçlar (+MEL±TT)
Talasemi	Diğer kombinasyonlar<Busulfan (or TBI) first than Cy
Karaciğer ilişkili faktörler	GVHH profilaksisi: CNI<CNI++sirolimus
Transaminazların>2,5 ULN	Siklofosfamid TBI arası sürenin 36 saat < 32 saat olması
Serum bilirubin>1,5 ULN	İlk HKHT<ikinci HKHT
HKHT öncesi AST normal<yüksek	Pediyatrik spesifik risk faktörleri
Aktif viral hepatit	Hemofagositik lenfositiziyozis, adrenölohistrofi, osteopetrozis, Juvenil myelomonoseter lösemi
Karaciğerde fibrozis, siroz, tümör olması	Nöroblastom yüksek doz kemoterapi ile otolog HKHT
	Küçük yaş (<1-2 yıl)
	Düşük ağırlık
Öncesinde karaciğere radyasyon verilmesi	
Demir aşım birikimi	
Öncesinde gentuzumab ozogamisin kullanımı	
Hepatotoksik ilaç (ör: progesteron, ketokonazol, siklosporin, takrolimus, metotreksat, amfoterisin B, vankomisin, asiklovir) kullanımı	

GVHH: graft versus host hastalığı, TBI: total vücut ışınlaması, AT III: antitrombin III, t-PA: dolu plazminojen aktivatörü, CMV: sitomegalovirüs, Cy: siklofosfamid, BVC: BCNU, etoposid, siklofosfamid, RIC: azaltılmış yoğunlukta rejim, MAC: myeloablative rejim, ULN: Normalin üst sınırı, HKHT: hematopoetik kök hücre transplantasyonu.

Tanı

SOS tanısı büyük oranda klinik kriterlere dayanır. Günümüzde, altın standart olarak kabul edilen bir laboratuvar yöntemi, görüntüleme veya histolojik teknik yoktur. Tanıda Seattle, Modifiye Seattle ve Baltimore kriterleri kullanılmaktadır (Tablo II).

Bilirubin, aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), von Willebrand faktör, trombomodülin, faktör VIII ve fibrinojen seviyelerinde artış; protein C, antitrombin III gibi antikoagülan konstantrasyonlarında ve von Willebrand faktör proteaz aktivitesinde azalma hastalığın laboratuvar bulgularındandır. Serum bilirubin seviyesinin yüksekliği duyarlıdır ancak özgül değildir. AST > 750 IU/L olmasını kötü prognozla ilişkilendiren yayınlar vardır. Bir çalışmada plazminojen aktivatör inhibitör-1'in (PAI-1) %100 duyarlı olduğu ve SOS tanısını dışlamada faydalı olabileceği söylenmiştir. Ancak PAI-1 düzeyleri graft versus host hastalığı (GVHH) veya sepsis gibi karaciğere hasar veren diğer durumlarda da artabilir.

Tablo II. VOH tanı kriterleri

Seattle Kriterleri

Transplantasyon sonrası ilk ayda aşağıdakilerden en az ikisinin varlığı

- Sarılık
- Hepatomegali ve sağ üst kadran ağrısı
- Asit ve/veya açıklanamayan kilo artışı

Baltimore Kriterleri (Jones kriterleri)

Transplantasyon sonrası 21. günden önce total serum bilirubin değerinde artış (≥ 2 mg/dl) ve aşağıdakilerden en az ikisinin varlığı

- Ağrılı hepatomegali
- Asit
- Bazal değerine göre vücut ağırlığında $>5\%$ artış

Modifiye Seattle Kriterleri

Transplantasyon sonrası ilk 20 gün içinde aşağıdakilerden en az ikisinin olması

- Hiperbilirubinemi (bilirubin ≥ 2 mg/dl)
- Hepatomegali veya karaciğer kaynaklı sağ üst kadran ağrısı
- Sıvı birikimi nedeniyle ve açıklanamayan kilo artışı (bazal değere göre $> 2\%$)

Pediyatrik modifikasyon

Transplantasyon sonrası ilk 30 gün içine aşağıdakilerden en az ikisinin olması

- Hiperbilirubinemi (bilirubin ≥ 2 mg/dl)
- Ağrılı hepatomegali
- Asit
- Bazal değerine göre vücut ağırlığında $>5\%$ artış

Görüntüleme yöntemlerinden, ultrasonografi (USG), Doppler USG ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) kullanılabilir. USG ve Doppler USG ile; karaciğerin boyutu, asit varlığı, karaciğer kan akımında azalma, hepatik vende dilatasyon, safra yollarının dilatasyonu gözlemlenebilir. Hepatik venöz basıncın yüksek ölçülmesi tanıda yardımcıdır. Hastalığın geç döneminde, gelişen portal hipertansiyona bağlı olarak portal kan akımında azalma görülebilir. MRG ile de hepatomegali, hepatik vende daralma, portal ven duvarlarında kalınlaşma (periportal *cuffing*), safra kesesi duvarında kalınlaşma, asit ve plevral efüzyon saptanabilir.

Karaciğer biyopsisi SOS tanısını koymada oldukça yol gösterici olmakla birlikte, bu hastalarda sıklıkla, aPTT ve INR değerleri önlenemez şekilde yükseldiğinden ve trombosit desteğine dirençli trombositopeni gözlemlendiğinden, biyopsi almak zordur. Eğer kanama parametreleri uygun olursa, hastaya biyopsi yapılması tanısal anlamda önemlidir. Biyopside Disse aralıklarına eritrosit ekstrasvazyonu, sinüzoidlerde dilatasyon, intrahepatik venüllerde daralma, sinüzoidlerde ve hepatositlerde nekroz gibi bulgular görülür.

Bir çalışmada, karaciğer biyopsisi ile portal hepatik venöz basınç gradiyenti ölçümünü kombine etmenin en doğru tanı usulü olduğu belirtilmiştir. Bu çalışmaya göre, SOS'un biyopsi bulguları doğrulandıktan sonra, basınç gradiyenti >10 mmHg ölçülürse, bu kombinasyonun tanı için duyarlılığı %86'dır.

Sınıflama

Klinik ağırlığına göre SOS, hafif, orta ve şiddetli olmak üzere 3 gruba ayrılır (Tablo III).

Diğer bir sınıflama yöntemine göre SOS aşağıdaki kriterlere göre yine hafif, orta, ağır olacak şekilde değerlendirilmektedir. Şiddetli SOS, çoklu organ yetmezliği ile ilişkilidir ve mortalitesi yüksektir.

- Hafif: Klinik tanı kriterlerini karşılar ancak sıvı birikimi veya karaciğer ağrısı için spesifik tedavi gerekmeksizin kendiliğinden düzelir.
- Orta: Sıvı birikimi veya karaciğer ağrısı için tedavi gerektirir ancak genellikle kendiliğinden düzelir.
- Ağır: Hepatorenal sendrom ve multiorgan yetmezliği gelişir. +100. gün mortalitesi %80'den fazladır.

Ayırıcı Tanı

Ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulması gereken önemli nedenler aşağıda sıralanmıştır:

- Hepatik greft versus host hastalığı (GVHH)
- Siklosporin ve takrolimusa bağlı karaciğer toksisitesi
- Hepatit (viral, fungal)
- Sepsis sonucu kolestaz
- İlaça bağlı hepatotoksosite (ör; flukonazol, itrakonazol, trimetoprim, karbapenem, imipenem)
- Total parenteral nütrisyon ile ilişkili kolestaz
- Karaciğerde devam eden tümöral infiltrasyon
- Konjestif kalp yetmezliği
- Konstriktif perikardit
- Böbrek yetmezliği
- Nötropenik kolitis
- Budd Chiari sendromu
- Sıvı yüklenmesi
- Asite neden olan diğer nedenler (pankreatit, şilöz asit)
- Kolanjit
- Hemoliz

Tablo III. Sinüzoidal obstrüksiyon sendromunda klinik evreleme

	Hafif	Orta	Şiddetli
Bilirubin (mg/dL)	<5	5,1-8	>8
Karaciğer enzimleri (ALT/AST)	<3x normal	3-8x normal	>8x normal
Başlangıça göre kilo artışı	<%2	%2-5	>%5
Serum kreatinin	Normal	<2x normal	>2x normal
Klinik değişim hızı	Yavaş	Orta	Şiddetli

SOS'un önlenmesi ve tedavisi

SOS'un önlenmesinde risk faktörlerinden kaçınma ve farmakolojik yaklaşım önemlidir. Hasta/hastalık ve karaciğer kaynaklı risk faktörlerinden kaçınmak çoğu zaman mümkün olmasa da; akut hepatit ve aktif hastalık varsa, transplantasyonun, bu durum düzelene kadar ertelenmesi önerilir. Hepatotoksik ilaç kullanımından (bkz Tablo II) mümkün olduğu kadar kaçınılmalıdır. Transplant ilişkili risk faktörlerinden kaçınılması daha kolay sağlanabilir. Hazırlık rejimi yoğunluğu, bu amaçla kullanılacak ilaç veya radyasyon seçimi ve uygulama şekli, hastadaki SOS riskine göre, Tablo II'deki parametreler göz önünde bulundurularak düzenlenebilir.

Farmakolojik yaklaşım: Heparinin (anfraksiyone veya düşük moleküler ağırlıklı formu) SOS'da etkinliği tartışmalıdır. Yan etki olarak kanama rapor edilmiştir. Buna karşın, bazı merkezlerde profilaktik amaçlı heparin kullanılmaktadır. Heparin etkisinin net olarak ortaya konabilmesi için, çok sayıda hastayı kapsayan, randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır. Bazı çalışmalarda ursodeoksikolik asit kullanımının olumlu etkisi olduğu, bazılarında ise faydası olmadığı gösterilmiştir. Fakat bu profilaksinin karaciğer toksisitesi ve akut GVHH'yi azalttığını ve yaşam oranında artış sağladığını bildiren yayınlar bulunmaktadır. Prostaglandin E1, antitrombin III, protein C konsantreleri, vitamin E ve glutaminin profilaktik kullanımlarının denendiği çalışmalarda da yukarıdakilere benzer şekilde, çelişkili sonuçlar bulunmaktadır ve bu konularda çok sayıda hastayı içeren, randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Metilprednizolonun profilaktik kullanımı, hastanın enfeksiyon riski göz önünde bulundurularak değerlendirilmelidir. Doku plazminojen aktivatörünün (t-PA) faydası net olarak gösterilememiştir. Özellikle hipertansiyonu ve çoklu organ yetmezliği olan hastalarda kanama riski yüksek olduğundan, SOS'da tPA önerilmez. N-asetilsistein de profilaksiste denenilen ilaçlardan biridir ancak faydası gösterilemediğinden profilaktik kullanımı önerilmez.

Prospektif olarak yapılan bir faz III çalışmasında, defibrotidin profilaktik kullanımı ile SOS insidansında azalma olduğu gösterilmiştir. Defibrotid, lokal antitrombotik, anti-iskemik ve antiinflamatuvar etkileri olan bir oligonükleotittir ve küçük damar endoteli üzerinde koruyucu etkisi vardır. SOS'daki etki mekanizması kesin olarak bilinmese de iki farklı mekanizma ile fayda sağladığı düşünülmektedir:

- 1) Endotelial hücrelerin korunması
- 2) Trombotik-fibrinolitik dengenin düzeltilmesi

Tedavi

SOS tedavisinde ilk basamak semptomatik yaklaşımdır. Hayatı tehdit eden bir komplikasyon olması nedeni ile tedaviye mümkün olduğunca hızlı başlanmalıdır. Tanıdan ilk şüphelenildiğinde veya SOS olasılığında bile sıvı ve sodyum dengesi yakından izlenmeli, tuz alımının kısıtlanması ve diüretik tedavisi (spironolakton veya furosemid) dikkatli bir şekilde uygulanmalıdır. Diüretikler sayesinde sıvı yüklenmesi önlenerek, renal kan akımı korunacak ve hastanın akut böbrek yetmezliğine gidişi önlenecektir. Transfüzyon desteği, koagülopatinin düzeltilmesi, enfeksiyonların önlenmesi, nefrotoksik ve hepatotoksik ajanlardan kaçınılması son derece önemlidir. Masif asit veya plevral efüzyon sonucunda hastada gelişebilecek belirtilere yönelik olarak oksijen uygulaması gibi semptomatik yaklaşımlar kullanılabilir. Özellikle infantlarda masif asit, ciddi solunum problemlerine yol açabileceğinden, erken dönemde parasentez yapılması faydalı olabilir. Benzer şekilde, plevral efüzyon değerlendirilerek, gerekirse torasentez yapılmalıdır. Sıvı birikimi ve böbrek yetmezliğinin kontrol altına alınamadığı durumlarda hemodiyaliz veya hemofiltrasyon gerekir. Transjüğüler intrahepatik portosistemik şant ve daha da ağır hastalarda karaciğer transplantasyonu yapılması tartışılabilir.

Semptomatik yaklaşımlar dışında, kanıtlanmış tek tedavi defibrotiddir. Yapılan bir faz II çalışmasında iki farklı dozda (25 mg/kg ve 40 mg/kg) kullanılmış ve bu dozlar arasında önemli fark olmadığı gösterilmiştir. Genellikle hastalar tarafından iyi tolere edilen defibrotid, 40 mg/kg üzerindeki dozlarda, özellikle pediatrik yaş grubunda, daha fazla toksisiteye yol açmaktadır. Defibrotidin, daha düşük dozda da SOS tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir. Defibrotid tedavisinin başlıca yan etkilerinin kanama (%17) ve hipotansiyon (%4) olduğu rapor edilmiştir. Tüm bu çalışmalar sonucunda, defibrotidin ağır SOS'da kullanımı, 2014 yılında Avrupa İlaç Ajansı tarafından (EMA) onaylanmıştır.

Yukarıda sözü edilen diğer tedavi seçeneklerine ek olarak SOS'da alteplaz, prostaglandin E1, aktive protein C, insan antitrombin III konsantresi de denenmiştir. Ancak bu tedavi yöntemlerinin prognoza belirgin katkısı olduğu kanıtlanamamıştır. Bu nedenle standart SOS tedavisinde yer almamaktadırlar.

Sonuç

HKHT ve immünsupresif ajanların artan kullanımı ile birlikte SOS'un görülme sıklığı artmaktadır. Önleyici tedavi yaklaşımları ile mortalitesi azalmak-

ta ise de SOS tedavisinde hala yeterli düzeyde başarı sağlanabilmiş değildir. HKHT hastasında risk faktörlerini iyi hesaplamak, hazırlık rejimi ve tedavi stratejisini doğru şekilde belirlemek, SOS tanısını koymakta dikkatli ve kuşkucu olmak ve SOS geliştiğinde vakit geçirmeden uygun destek ve ilaç tedavilerine başlamak mortalitenin azaltılmasında son derece önemlidir. İyi tasarlanmış ve daha çok hastayı kapsayan araştırmalar, gelecekte SOS tedavisindeki başarıya katkı sağlayacaktır.

Kaynaklar

1. Bearman SI. Avoiding hepatic venoocclusive disease; what do we know and where are we going? Bone Marrow Transplant. 2001; 27: 113-1120.
2. Bras G, Jelliffe DB, Stuart KL. Venous-occlusive disease of the liver with non-portal type of cirrhosis occurring in Jamaica. Arch Pathol 1954; 57: 285-300.
3. Carreras E. How I manage sinusoidal obstruction syndrome after haematopoietic cell transplantation. Br J Haematol. 2015 Feb; 168(4): 481-91.
4. Corbacioglu S, Kernan N, Lehmann L ve ark. Defibrotide for the treatment of hepatic veno-occlusive disease in children after hematopoietic stem cell transplantation. Expert Rev Hematol. 2012 Jun; 5(3): 291-302.
5. Gibson JB. Chiari's disease and Budd Chiari syndrome. J Pathol Bact. 1960; 79: 381-401.
6. Gökce M, Kuskonmaz B, Cetin M, ve ark. Coexisting or underlying risk factors of hepatic veno-occlusive disease in pediatric hematopoietic stem cell transplant recipients receiving prophylaxis. Exp Clin Transpl. 2013; 11: 440-446.
7. Hess J. Fatal obliterative endophlebitis of the hepatic vein. Am J Med Sci. 1905; 130: 986-1001.
8. Iguchi A, Kobayashi R, Yoshida M, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) is one of the cytokines causative and predictive of hepatic veno-occlusive disease in stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant. 2001; 27: 1173-1180.
9. Johnson DB, Savani BN. How can we reduce hepatic veno-occlusive disease-related deaths after allogeneic stem cell transplantation? Exp Hematol. 2012; 40: 513-517.
10. Mohty M, Malard F, Abecassis M, et al. Sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease: current situation and perspectives-a position statement from the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Bone Marrow Transplant. 2015; 50: 781-789.
11. Richardson PG, Ho VT, Cutler C, et al. Hepatic veno-occlusive disease after hematopoietic stem cell transplantation: novel insights to pathogenesis, Current status of treatment, and future directions. Biol Blood Marrow Transplant. 2013; 19: S88-S90.

12. Richardson PG, Smith AR, Grupp SA, et al. Defibrotide (DF) in the treatment of hepatic veno-occlusive disease (SOS) in stem cell transplant (SCT) and non- SCT patients (Pts): early intervention improves outcome: updated results of a treatment IND expanded access protocol. Blood (ASH Annual Meeting Abstract). 2011; 118: 487.
13. Stirling GA, Bras G, Urquhart AE. The early lesions in venoocclusive disease of the liver. Arch Dis Child. 1962; 37: 535-538.
14. Stuart KL, Bras G. Veno-occlusive diseases of the liver. Q J Med. 1957; 26: 291.
15. Tay J, Tinmouth A, Ferguson D, et al. Systematic review of controlled trials on the use of ursodeoxycolic acid for the prevention of hepatic veno-occlusive disease in hematopoietic stem cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2007; 13: 206-217.
16. Willmot F. Senecio disease, or cirrhosis of the liver due to senecio poisoning. Lancet. 1920; 196: 848.

ENSEFALİT

Elif Arslanoğlu*, Ali Bülent Cengiz**

Olgu Sunumu

Daha önce bilinen bir hastalığı olmayan 11 yaşında erkek hasta öksürük, balgam şikayetleri ile bir sağlık merkezine başvurmuş, üç gün oral antibiyotik tedavisi verilmiş, üç gün sonra kusma, uykuya meyil ve ateş şikayetlerinin başlaması üzerine çocuk servisine yatırılmış ve kraniyal bilgisayarlı tomografisinin sinüzit ile uyumlu bulunması nedeniyle intravenöz seftriakson tedavisi başlanmış. Takibinde çift görme şikayeti gelişmesi üzerine çekilen kraniyal manyetik rezonans görüntülemesi normal olarak raporlanmış. Lomber ponksiyonun travmatik olduğu, direkt bakıda eritrosit dışında hücre görülmediği, beyin omurilik sıvısı glikozu 71 mg/dl, proteini 19,9 mg/dl (15-40), eş zamanlı kan şekeri 100 mg/dl saptanmış. Şikayetlerinin gerilememesi üzerine hastanemize sevk edilmiştir. Ensefalit etiyolojisine yönelik ileri araştırma için kabul edilen hastada HSV ensefaliti düşünülerek intravenöz asiklovir tedavisi ve uygun hidrasyon başlanmıştır.

ENSEFALİT

Ensefalit beyin parankiminin enflamasyonu olup nörolojik disfonksiyonla karakterizedir ve değişik klinik tablolar ortaya çıkabilir. Ensefalit akut, hayatı tehdit eden, acil müdahale gerektiren bir durumdur.

Ensefalit çok çeşitli etkenlere bağlı olabilir. Ensefalitler enfeksiyöz ve post-enfeksiyöz veya postvaksinal olarak ikiye ayrılır. Viruslar, bakteriler, parazitler, mantarlar ensefalite neden olabilir. En sık ensefalit etkeni viruslardır. (Tablo I)

* Araştırma Görevlisi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

** Pediatri Profesörü, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Enfeksiyon Bilim Dalı

Tablo I. Akut viral ensefalit etkenleri

Grup	Virüs
Herpesviruslar	Herpes simpleks virus tip 1
	Herpes simpleks virus tip 2
	Varisella zoster virus
	Epstein- Barr virus
	Sitomegalovirus
	İnsan herpes virusu tip 6 ve7
Enteroviruslar	Enterovirus tip 70
	Enterovirus tip 71
	Poliovirus
	Koksaki virus, Ekovirus,
Paramiksoviruslar	Kızamık virusu
	Kabakulak virusu
Diğerleri	İnfluenza virusu, adenovirus, parvovirus B19, kızamıkçık virusu
Flaviviruslar	Batı Nil virusu, Japon ensefalit virusu
Bunyaviruslar	La crosse virus
Rhabdoviruslar	Kuduz virusu

Ensefalit klinik bulguları

Yenidoğanlar ve infantlarda ensefalit nonspesifik bulgularla prezente olabilir. Ateş, nöbet, emmede azalma, huzursuzluk, letarji gibi klinik bulgularla getirilen bebek ve küçük çocuklarda ensefaliti ekarte etmek gerekir. Daha büyük çocuklarda ve adölesanlarda ensefalit ateş, psikiyatrik belirtiler, duygusal değişkenlik, hareket bozukluğu, ataksi, nöbetler, sersemlik, uyuşukluk, koma veya lokalize nörolojik değişiklikler (örneğin, hemiparezi, kraniyal sinir paralizisi) ile ortaya çıkabilir.

Ensefalit değerlendirilmesi, hızlı, kapsamlı ve sistematik bir yaklaşım gerektirir. Altta yatan nedenin erken tanımlanması, hasta yönetimi ve prognoz için önemli olabilir. Bilinç değişikliği olan bir çocukta değerlendirme öncelikle kardiyorespiratuvar durum ve nöbet stabilizasyonu ile başlar. Hasta stabilize olduktan sonra tam bir öykü, fizik muayene, laboratuvar testleri, lomber ponksiyon(LP) ve santral sinir sistemi (SSS) görüntüleme tetkikleri yapılmalıdır.

Ensefalit şüphesi olan olgularda hastalığın başlangıcından önceki 2-3 hafta içindeki seyahat öyküsü, aşı öyküsü, hayvanla temas öyküsü, böcek ve toksin

Tablo II. Ensefalitli olgularda klinik bulgular ve olası etiyolojik ajanlar

Klinik prezentasyon	Olası etiyolojik ajan
Genel bulgular hepatit	<i>Coxiella burnetii</i>
Lenfadenopati	HIV, EBV, CMV, Kızamık virusu, kızamıkçık virusu, Batı Nil virusu, <i>Treponema pallidum</i> , <i>Bartonella henselae</i> ve diğer <i>Bartonella</i> türleri, <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , <i>Toksoplasma gondii</i> , <i>Trypanosoma brucei gambiense</i>
Parotit	Kabakulak virusu
Döküntü	VZV, insan herpes virusu 6, Batı Nil virusu, kızamıkçık virusu, bazı enteroviruslar, HIV, <i>Rickettsia rickettsii</i> , <i>Mycoplasma pneumonia</i> , <i>Borrelia burgdorferi</i> , <i>T. Pallidum</i> , <i>Ehrlichia chaffeensis</i> , <i>Anaplasma phagocytophilum</i>
Solunum sistemi bulguları	İnfluenza virus, adenovirus, <i>M. pneumonia</i> , <i>C. burnetii</i> , <i>M. tuberculosis</i> , <i>Histoplasma capsulatum</i>
Retinit	CMV, Batı Nil virusu, <i>B. henselae</i> , <i>T. pallidum</i>
Üriner semptomlar	St. Louis ensefalit virusu
Nörolojik bulgular serebellar ataksi	VZV, EBV, kabakulak virusu, St. Louis ensefalit virusu, <i>Tropheryma whipplei</i> , <i>T. brucei gambiense</i>
Kraniyal sinir anomalileri	HSV, EBV, <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>M. tuberculosis</i> , <i>T. pallidum</i> , <i>B. burgdorferi</i> , <i>T. whipplei</i> , <i>Cryptococcus neoformans</i> , <i>Coccidioides</i> türleri, <i>H. capsulatum</i>
Demans	HIV, kızamık virusu (SSPE), <i>T. pallidum</i> , <i>T. whipplei</i>
Parkinson benzeri bulgular (bradikinezi, maske yük, dişli çark belirtisi, postural instabilite)	Japon ensefalit virusu, St. Louis ensefalit virusu, Batı Nil virusu, <i>T. gondii</i> , <i>T. brucei gambiense</i>
Poliomyelit benzeri flask paralizi	Japon ensefalit virusu, batı nil virusu, enteroviruslar (enterovirus-71, koksakiviruslar), poliovirus
Rhomboensefalit	HSV, Batı Nil virus, enterovirus 71, <i>L. monocytogenes</i>

maruziyeti sorgulanmalıdır. Muayene bulguları olası bir etiyolojik ajana yönlendirebilir.

Laboratuvar çalışmaları ensefalit tanısını desteklemek ve etiyolojik ajanı bulmak için yapılır. Ensefalit tanısı beyin omurilik sıvısının (BOS) biyokimyasal ve mikrobiyolojik tetkikleri ile konulur. Kontrendike durum olmadığı sürece ensefalit şüphesi olan her olguya LP yapılmalıdır. SSS görüntülemesi her hastaya gerekli değildir. İntrakraniyal basınç artışı bulguları, fokal nörolojik

bulgular veya diğer bir nedenle LP kontrendikasyonu olan vakalarda LP öncesi mutlaka beyin görüntülemesi yapılmalıdır. LP'den önce BOS glikozu ile eş zamanlı kan şekeri ölçümü için kan örneği alınmalıdır. LP yapılırken açılış basıncı mutlaka her olguda ölçülmeli, BOS görünümü değerlendirilmelidir. BOS örneği direkt bakı ve BOS boyası ile boyandıktan sonra boyalı bakı ile değerlendirilmeli, gram ile boyanmış BOS yaymaları incelenmeli, BOS örneğinden protein ve glikoz çalışılmalı, bakteri kültürü alınmalı, Herpes simpleks virus (HSV) ve olası diğer etkenler için polimeraz zincir reaksiyon (PCR) testi gönderilmelidir. Günümüzde rutin BOS viral kültürü önerilmemektedir. Klinik şüphe olan olgularda BOS'ta aside dirençli bakteri araştırılmalı, tüberküloz kültürü ve PCR istenmelidir. İleri tetkikler yapılması ihtimaline karşı bir miktar BOS örneğinin dondurularak saklanması faydalı olabilir. Viral ensefalitli olguların yaklaşık %60'ında BOS'ta pleositoz görülür. Genellikle BOS örneğinde lenfosit hakimiyeti görülmekte birlikte ilk 24-48 saat içinde nötrofil hakimiyeti de görülebilir. BOS'ta hücre görülmemesi ensefaliti ekarte ettirmez, immün sistemi baskılanmış hastalarda ve enfeksiyonun erken döneminde pleositoz görülmeyebilir. Travmatik yapılan LP'ler dışında BOS örneğinde genellikle eritrositler görülmez. Travmatik LP olmaksızın BOS'ta eritrosit varlığında HSV ensefaliti, Doğu at ensefaliti, amip ensefaliti veya La Crosse virus ensefaliti düşünülmelidir. BOS proteini genellikle normal veya hafif artmıştır. BOS glikozu genellikle normaldir ve kan glikoz değerinin %50'sinden fazladır. BOS glikozunda azalma HSV ve kabakulak ensefalitinde görülebilir. Viral ensefalit olgularının %10'unda BOS bulguları tamamen normal saptanmıştır. Elektroensefalografi (EEG) ensefalit tanısının desteklenmesi açısından faydalıdır. EEG nöbet aktivitesinin gösterilmesinde ve ensefalopati ile ensefalitin ayırıcı tanısının yapılmasında yardımcıdır. Bulgular nonspesifik olmasına rağmen ensefalitli olguların %90'ında EEG anormalliği olduğu gösterilmiştir.

HSV ensefaliti

HSV ensefaliti Batı toplumlarında en sık görülen sporadik akut viral ensefalittir. Fatal sonuçlanabilen hemorajik, nekrotizan ensefalittir. HSV ensefalitinde öykü ve fizik muayene bulguları nonspesifiktir. Ensefalit düşünüldüğünde hastaya LP yapılması için klinik kontrendikasyon yoksa hemen LP yapılmalı ve BOS tetkikleri istenmelidir. Hemen LP yapılması için klinik kontrendikasyon varsa derhal acil bilgisayarlı tomografi (BT) veya tercihen manyetik rezonans görüntüleme (MRG) istenmelidir. Ensefalitlerin yönetimi ile ilgi-

li rehberlerde ensefalitten şüphelenilen tüm hastalarda LP ve/veya kraniyal görüntüleme sonuçlarının elde edilme sürecinde veya tanısal tetkiklerin (LP ve radyolojik tetkiklerin) yapılması ve sonuçlarının öğrenilmesinin 6 saatten fazla süreceği durumlarda intravenöz(IV) asiklovir tedavisi başlanması önerilmektedir. Hemen LP yapılması açısından radyolojik kontrendikasyon varsa yine IV asiklovir başlanması önerilmektedir.

HSV ensefaliti için diagnostik EEG değişiklikleri yoktur. Ensefalitli hastaları değerlendirmede MRG en duyarlı beyin görüntüleme testidir. LP yapıldığında BOS bulguları ensefalit düşündürürse IV asiklovir başlanmalıdır. Ensefalitten şüphelenilen her vakadan HSV-1 ve 2, varisella zoster virus, enteroviruslar ve HIV pozitif hastalarda Epstein-Barr virus(EBV) için BOS PCR testi istenmesi ve ensefalitli hastaların tüm BOS örneklerinde HSV PCR çalışılması önerilmektedir. İmmünkompetan erişkinlerde HSV ensefalitinin 2-10. günlerinde BOS PCR'ın HSV için sensitivite ve spesifisitesi %95'in üzerindedir. HSV PCR hastalığın ilk birkaç gününde negatif olabilir ancak asiklovir tedavisi başlanmış olsa bile 2-7 gün sonra alınan ikinci BOS sıklıkla HSV pozitif bulunur. Akut ve konvalesan dönemde BOS ve serumda HSV-1 ve 2'ye karşı IgM ve IgG tipi antikorlara bakılmalıdır. HSV spesifik IgG antikorların intratekal sentezi normalde hastalığın 10-14. günlerinden sonra saptanır. Ancak intratekal immün cevaplar gecikebilir veya antiviral tedavi erken başladığında intratekal immün cevap gelişmeyebilir. BOS'ta virus spesifik IgM saptanması genellikle intratekal antiviral cevabın bir göstergesidir.

İlk BOS mikroskopisi veya SSS görüntülemesi normal olan ancak HSV ensefaliti klinik şüphesi devam eden vakalarda ileri tetkik sonuçları beklenirken asiklovir kabulden sonraki 6 saat içinde başlanmalıdır. Ensefalitlerin yönetimi ile ilgili rehberlerde çocuğun klinik bulguları ensefaliti kuvvetle düşündürmesine rağmen ilk BOS bulguları normal ise 24-48 saat sonra ikinci kez LP yapılarak tüm BOS tetkiklerinin (antikor tayini de dahil olmak üzere) tekrarlanması önerilmekte veya herpes simpleks PCR sonucu negatif bulunan ensefalitli hastalardan uyumlu klinik sendromu veya SSS görüntülemesinde temporal lob lokalizasyonu mevcut olanlarda 3-7 gün sonra testin tekrarlanmasının dik-kate alınması önerilmektedir. HSV ensefaliti için IV asiklovir tedavisi önerilir. HSV ensefaliti doğrulanırsa hastanın immün yetmezliği olup olmadığı ve 0-3 ay veya 3 ay-12 yaş grubunda olup olmadığı dikkate alınmalıdır. HSV ensefaliti kanıtlanmış hastalarda tedavi süresi 14-21 gündür. Asiklovir IV olarak; yenidoğan- 3 aylıklara 60 mg/kg/gün, 3 ay-12 yaşındakilere 1500 mg/m²/gün

(veya 30-45 mg/kg/gün [FDA bu endikasyon ve yaşta 60 mg/kg/gün, 3 dozda IV asiklovir tedavisini onaylamıştır]), 12 yaşından büyüklere 30 mg/kg/gün 8 saatte bir (üç eşit dozda) verilmelidir. IV asiklovirinimmün yetmezliği olanlara, yenidoğanlara ve 3 ay-12 yaş grubundaki hastalara 21 gün, immün kompetan ve 12 yaşından büyük hastalara 14-21 gün uygulanması önerilmektedir. Özellikle tedavinin etkisiz olabileceği düşünülüyorsa (ağır hastalık, immün yetmezlik, önceden relapslar mevcutsa) bu tedavi süreleri sonunda BOS HSV PCR'ın negatif olduğunu belirlemek için LP tekrarının düşünülmesi önerilmektedir. Önerilen 14 veya 21 günlük tedavi sonunda LP'nin tekrarlanması PCR negatif ise asiklovirin kesilmesi, BOS HSV PCR hala pozitifse bir hafta daha IV asiklovire devam edilip LP'nin tekrar edilmesi, BOS HSV PCR negatif bulunana kadar haftada bir BOS HSV PCR'nin test edilmesi önerilmektedir. HSV PCR negatif immünkompetan çocuk hastalarda asiklovir tedavisinin güvenle kesilebileceği durumlar; 1) ensefalit olmadığı gösterilip başka bir tanı konulması, 2) 24-48 saat ara ile iki BOS HSV PCR'ın negatif bulunması ve semptomların başlamasından 72 saatten sonra çekilen MRG'nin HSV ensefaliti için karakteristik olmaması veya 3) nörolojik semptomların başlamasından 72 saatten sonra elde edilen BOS'da HSV PCR'nin negatif olması ile birlikte hastanın bilinç düzeyinin normal olması, semptomların başlamasından 72 saatten sonra çekilen MRG'nin normal olması ve BOS beyaz küre sayısının $5 \times 10^6/L$ 'den az olmasıdır.

HSV ensefalitli hastalarda kortikosteroidler rutin olarak kullanılmamalıdır.

Enteroviral ensefalit

Enteroviruslar viral meningoensefalitin en sık nedenleri arasındadır. Enterovirusların neden olduğu ensefalit hafif, kendini sınırlayan bir enfeksiyondan ölüm veya ciddi sekel ile sonuçlanan ağır forma kadar gidebilir.

Varicella zoster virus (VZV) ensefaliti

Özellikle immün yetmezlikli hastalarda suçıdığı ensefalite neden olabilir. VZV ensefaliti HSV ensefaliti gibi IV asiklovir ile tedavi edilmelidir.

Sitomegalovirus (CMV) ensefaliti

CMV konjenital enfeksiyonun bir parçası olarak ya da immün sistemi baskılanmış hastalarda sistemik enfeksiyonun bir parçası olarak ensefalit tablosu-

na yol açabilir. Ancak sağlıklı infant ve çocuklarda ensefalit etkeni değildir. CMV ensefaliti gansiklovir ile tedavi edilmelidir.

Arboviral ensefalit

Arboviruslar yaz aylarında görülen bazı meningoensefalit olgularından sorumlu, artropod kaynaklı ajanlardır. Amerika’da en sık görülen arboviral ensefalit etkeni Batı Nil Virusu’dur. Arbovirus ile enfekte çocuklar asemptomatikler ya da nonspesifik viral enfeksiyon bulguları gösterirler, yaklaşık %1’inde ensefalit tablosu gelişir. Arboviral ensefalit erişkinlerde çocuklara göre daha ağır seyrederek.

Kabakulak ensefaliti ve EBV ensefaliti

Kabakulak virusu ve EBV de akut viral ensefalitin önemli etkenleridir. EBV ensefaliti tedavisinde IV asiklovir kullanılabilir.

Prognoz

Hasta yaşına, başlangıçtaki nörolojik bulgulara, patojene bağlı olarak prognoz değişiklik gösterir. Koma, akut fazda konvulziyon, başlangıçta nöbet ve yoğun bakım ihtiyacı, 5 yaş altında olmak, HSV ensefaliti kötü prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Erken tanı konularak asiklovir tedavisine başlanması HSV ensefalitinin mortalitesini ve morbiditesini azaltmaktadır.

Komplikasyonlar

Akut viral ensefalitin konvulsiyon, beyin ödemi, uygunsuz antidiüretik hormon salınımı sendromu ve entelektüel ve motor defisitler(örneğin görme ve işitme sorunları, paraliziler), epilepsi gibi komplikasyonları mevcuttur.

Korunma ve önlem

Kızamık, kızamıkçık, kabakulak ve suçiçeği ensefalitlerinden korunmada aşılamanın önemli yeri bulunmaktadır.

Kaynaklar

1. American Academy of Pediatrics. Herpes Simplex. In: Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW, Long SS (eds). RedBook: 2012 Report of the Committee on Infectious Diseases. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2012: 398-408.
2. Jakob NJ, Lenhard T, Schnitzler P, et al. Herpes simplex virus encephalitis despite normal cell count in the cerebrospinal fluid. Crit Care Med 2012; 40: 1304.
3. Kneen R, Michael BD, Menson E, et al. Management of suspected viral encephalitis in children- Association of British Neurologist sand British Paediatric Allergy, Immunology and Infection Group National Guidelines. Journal of Infection 2012; 64: 449-477.
4. Kolski H, Ford-Jones EL, Richardson S, et al. Etiology of acute childhood encephalitis at The Hospital for Sick Children, Toronto, 1994-1995. Clin Infect Dis 1998; 26: 398.
5. Prober CG, Dynner L. Viral meningoencephalitis. In: Kleigman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF (eds). Nelson Textbook of Pediatrics, 19th Ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2011.
6. Rautonen J, Koskiniemi M, Vaheri A. Prognostic factors in childhood acute encephalitis. Pediatr InfectDis J 1991; 10: 441.
7. Weil AA, Glaser CA, Amad Z, Forghani B. Patients with suspected herpes simplex encephalitis: rethinking an initial negative polymerase chain reaction result. Clin Infect Dis 2002; 34: 1154.
8. Tunkel AR, Glaser CA, Bloch KC, et al. Infectious Diseases Society of America. The management of encephalitis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2008; 47: 303-327.

GUILLAIN-BARRÉ SENDROMU

Aslı Turgutoğlu Yılmaz*, Banu Anlar**

Olgu Sunumu

Aralarında birinci derece kuzen evliliği olan, 45 yaşındaki baba ile 43 yaşındaki annenin ilk yaşayan çocuğu olarak, annenin ilk gebeliğinden, zamanında doğan, gelişimi yaşıtları ile uyumlu olan 23 aylık erkek hasta ateş, öksürük ve burun akıntısı yakınmaları ile üç gün azitromisin tedavisi aldıktan bir hafta sonra yürüme güçlüğü gelişmesi üzerine gittikleri bir hastanede viral enfeksiyona ikincil kas güçsüzlüğü olduğu düşünülmüş. Üç hafta boyunca yürüme güçlüğü gittikçe artmış. Hastanemize sevkinden bir gün önce solunumunun yüzeyelleşmesi üzerine entübe edilmiş. Hasta ileri tetkik ve tedavi amacıyla uçak ambulans ile hastanemize kabul edildi. Sedatif tedaviler altında bilinci kapalı olan hastanın muayenesinde ışık refleksi her iki tarafta alınıyordu. Hipotonikti ve duyu muayenesinde alt ekstremitelerde ağrılı uyarana yanıt alınamazken, üst ekstremitelerde sadece yüz buruşturma şeklinde cevap alınmaktaydı. Alt ve üst ekstremitelerde derin tendon refleksleri alınmıyordu ve yer çekimine karşı hiç hareket yoktu. Patolojik refleksi yoktu. Diğer sistem muayene bulguları doğaldı.

Guillain-Barré Sendromu

Guillain-Barré Sendromu (GBS) periferik sinir ve spinal köklerin demiyelinizasyonu ve/veya aksonal hasarı ile ortaya çıkan immün mekanizmalı bir periferik sinir sistemi hastalığıdır. İmmün mekanizmaları sıklıkla gastrointestinal (özellikle *Campylobacter jejuni* veya *Helicobacter pylori*) veya respiratuvar (*Mycoplasma pneumoniae*) bir ajanın neden olduğu enfeksiyon tetikler. İlerleyici simetrik güçsüzlük ve hipo/arefleksi ile karakterizedir. Çocuklarda akut parezilerin en sık sebebidir. Kalıtsal değildir ve her yaşta insanı etkileyebilir. Genel sıklığı yılda 1,1 ile 1,8/ 100.000'dir.

* Araştırma Görevlisi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

** Pediatri Profesörü, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı

Patogenez

Patogenez tam aydınlatılmamış olmakla birlikte T lenfositlerin aktivasyonu sonucu periferik sinirlerin miyelin proteinlerine karşı antikor yapımı olduğu düşünülmektedir. Tutulan sinir lifi tipine (duyu, motor, otonomik) ve zedelenmenin baskın olduğu yapıya (miyelin veya akson) göre akut inflamatuvar demiyelizan polinöropati (AİDP), akut motor aksonal nöropati (AMAN), akut motor duysal (sensöral) aksonal nöropati (AMSAN), Miller Fisher sendromu (MFS) ve nadir alt gruplar olarak sınıflandırılabilir. AMAN ve AMSAN tiplerinde, genellikle *Campylobacter jejuni* bakteri lipooligosakkaridleriyle benzerlik taşıyan periferik sinir gangliozidlerine karşı antikor gelişmiştir (moleküler benzerlik). GBSnin saf motor tutulum gösteren alt tiplerinde gangliozid GM1 ve GD1a'ya karşı gelişmiş antikorlar, göz hareketlerinde bozukluk ve ataksi ile karakterize olan Miller Fisher alt tipinde ise GQ1b'ye karşı gelişmiş antikorlar sorumlu bulunmaktadır. (Tablo 1)

Klinik Bulgular

Her yaşta, ancak en sık 4-9 yaş arası çocuklarda görülür. Olguların çoğunda (%70) 2-4 hafta önce gastroenterit, solunum yolu enfeksiyonu öyküsü bulunur. Belirtiler etkilenen yaş grubuna göre değişiklik gösterebilir. Başlangıcı genellikle hızlıdır. Semptomların akışına göre ilerleme, plato ve iyileşme dönemleri vardır. Vakaların %50-75'inde güçsüzlük maksimum düzeyine iki hafta içinde, %90'ında dört hafta içinde ulaşarak plato dönemine girer. Asendan paralizi olarak da bilinen güçsüzlük, alt ekstremitelerden simetrik olarak başlayarak vücudun üst kısmına doğru ilerler; bazen başlangıçta proksimal kaslarda daha belirgin olabilir. Gövde, üst ekstremiteler ve son olarak bulbar düzeylerde tutulum olabilir.

Çocuklarda başvuruda genellikle son 1-2 günde yürürken fazla düştükleri, merdiven çıkmada güçlük çektikleri, yine birkaç gün içinde hiç yürüyemedik-

Temel noktalar

- Tipik olgularda tanı muayene ile konur

Tipik bulgular

- Simetrik asendan paralizi
- Derin tendon refleksi kaybı
- Belirli seviye vermeyen, distal duyu kusuru
- Kraniyal sinir, özellikle VII ve III tutulumu

Tablo I. *Guillain Barré sendromunun alt tipleriyle ilişkili antikorlar*

Alt grup	Klinik özellikleri	Antikorlar
Akut inflamatuvar demiyelizan polinöropati	Bilateral güçsüzlük, duyuşal, kraniyal ve otonomik disfonksiyon	Bilinmiyor
Akut motor aksonal nöropati	Saf motor tutulum (distal ağırlıklı)	GM1,GM1b,GD1a, GalNAC-GD1a
Akut motor duyuşal aksonal nöropati	Bilateral güçsüzlük, duyuşal, kraniyal ve otonomik disfonksiyon	GM1,GM1b,GD1a
Akut motor iletim bloğu	Saf motor tutulum. Hızlı gelişen ve öncesinde C. jejuni enfeksiyonu bulunabilir	?
Miller Fisher sendromu	Oftalmopleji, ataksi ve arefleksi	GQ1b, GT1a
Faringo-servikal-brakial varyantı	Orofarenks, boyun ve omuz kaslarında güçsüzlük, pitozis	GT1a
Bickerstaff beyinsapı ensefaliti	Oftalmopleji, ataksi, beraberinde bilinç bozukluğu ve ekstansör plantar yanıt	?

leri, hatta basamadıkları ifade edilir. Duyusal belirtiler: bacaklarda gerginlik, ağrı, parestezi pek çok vakada görülebilmektedir.

Nörolojik muayenede genellikle alt ekstremitelerde daha belirgin olan hipotoni, ekstremitelerin dirence karşı koyamamasından (4/5) yerçekimine karşı kaldıramamaya (3/5) ya da hiç oynatamamaya (0-1/5) kadar değişen derecelerde motor kayıp vardır. Derin tendon refleksleri zor alınır ya da alınamaz. Çocukluk çağı GBS’de kraniyal sinir tutulumu erişkinlerden daha sıktır. Disfaji ve fasiyal güçsüzlük sonucunda beslenme sırasında aspirasyonlar görülebilir. Kraniyal sinir tutulumu olanlarda bulbar bölgenin etkilenmesi durumunda ise hayatı tehdit eden solunum yetmezliği ortaya çıkabilir. Duyusal kayıp nadir olarak ortaya çıkar. Pozisyon duyusu kaybı, vibrasyon, ağrı ve dokunma duyusundaki bozukluklar sırasıyla meydana gelebilir. Duyu kusuru GBS’da belirli bir yatay seviye göstermez (örneğin T11-12 gibi), periferik sinir alanlarında dağılmıştır. Spinal seviye saptanabilmesi spinal kord patolojilerini düşündürür.

Kan basıncı ve kalp hızı değişiklikleri, postural hipotansiyon, bradikardi gibi otonomik bulgular ortaya çıkabilir. Hastaların bu açıdan yakın izlemi önemlidir.

İdrar retansiyonu, idrar ya da dışkı inkontinansı ile giden sfinkter disfonksiyonu ancak kısa süreyle görülür. Eğer 24 saati bulursa yine spinal kord hastalıklarını düşünmek gerekir.

Seyir

Özellikle ağır aksonal dejenerasyon gelişen hastalarda plato dönemi uzun sürebilir ve hatta sekel olarak bir miktar güçsüzlük kalabilir. Ancak hastaların yarısında 6 ay içerisinde iyileşme görülmektedir. İyileşme evresi 24 aya kadar uzayabilmektedir.

Laboratuvar Bulguları ve Tanı

Guillain Barre sendromu klinik bir tanı olup çoğunlukla nörolojik muayene ile kolayca konabilir.

Tanıyı doğrulayan laboratuvar testlerinin başında beyin-omurilik sıvısı (BOS) incelemesi gelir. Protein içeriğinde belirtilerin ilk haftasından sonra artış beklenir. Etkilenmiş çocukların %88'inde BOS proteini normal değerlerin üzerine çıkarak, 4-5 haftada en yüksek değerlerine ulaşır. Normal seviyesine dönmesi 6-12 ayı bulabilir. Glikoz düzeyi normaldir ve pleositoz yoktur (<50 lenfosit/mm³). BOS'ta belirgin pleositoz görülmesi GBS açısından atipik olup SSS'nin enfeksiyonlarını ve infiltrasyonlarını akla getirir. Bakteri kültürleri negatif olarak gelir.

Elektrofizyolojik incelemeler (elektronöromiyografi, ENMG) GBS tanısının doğrulanmasında yardımcıdır. Öykü ve muayene bulguları tipik olan hastalarda tanı için ENMG gerekli değildir. Bu tetkikin özellikle çocuk hastaya rahatsızlık veren ve kooperasyon gerektiren bir işlem olduğu akılda tutulmalı, ancak tanı ve ayırıcı tanı güçlüğü çekilen hastalarda başvurulmalıdır. Hastalığın ikinci haftasından sonra, demiyelinizasyona işaret edecek şekilde sinir iletimi yavaşlaması ya da aksonal hasarı destekler şekilde aksiyon potansiyeli amplitüd düşmesi gibi akut denervasyon bulguları gösterir. Ancak en erken bulgu spinal köklerin tutulumunu gösteren, H ve F refleksleri kaybıdır. F yanıtları, el ya da ayak kaslarından periferik sinirin supramaksimal şiddette uyarılması sonucu, EMG cihazının ekranında beliren bileşik kas aksiyon potansiyelinden daha geç çıkan, şekil ve latansı uyarıdan uyarıya değişen yanıtlardır. Sinir üzerinde uyarım ile tetiklenen aksiyon potansiyellerinden proksimale, sinir köküne gidip, ön boynuz hücresinin dendritlerini uyardıktan sonra geriye ateşleyen ve tekrar aynı yolu kat ederek hedef kasa ulaşan birkaç aksiyon potansiyelinin toplamından oluşurlar. H refleksi, önkoldaki fleksör karpi radyalis kasından medyan sinir uyarımına cevaben ve baldırdaki soleus kası üzerinden tibial sinir uyarımına cevaben kaydedilen bir reflektir. Aksonal ve demiyelinizan

alt tiplerin, elektrofizyolojik incelemelerin yapıldığı sırada baskın olan zedelenme tipine göre değişebileceği, birçok GBS hastasında değişen derecelerde demiyelinizasyon ve akson zedelenmesinin birlikte bulunduğu, aynı hastada iki hafta ara ile ENMG yapıldığında farklı tiplendirme yapılabileceği, ağır demiyelinizasyonun aksonal hasara da yol açacağı, kısacası bu iki alt tip arasında geçişler olduğu akılda tutulmalıdır. Özellikle çocuklarda elektrofizyolojik tiplerle prognoz arasındaki ilişkinin zayıf olduğu düşünüldüğünde ENMGnin ancak araştırmalarda ya da tanı ve izlemde ek veri gerektiğinde katkı sağladığı görülmektedir.

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) diğer olası tanıları dışlamada, özellikle ‘miyelopati ile ayırıcı tanısı yapılamayan hastalarda yararlı olabilir. Sfinkter kusuru, ciddi sırt ağrısı ve yatay bir spinal seviye veren hipoestezisi olan hastalarda ise acil spinal görüntüleme şarttır. GBS’de MRG’de kauda equinada kalınlaşma ve sinir köklerinde kontrast madde tutulumu görülebilir.

Campylobacter jejuni ve *Helicobakter pylori* enfeksiyonlarının serolojik olarak tespit edilmesi etiyolojik ajanın tanınmasını sağlar, ancak tedavisi gerekli değildir.

Tablo II. *Guillain Barre sendromu ayırıcı tanısı*

Spinal kord lezyonları

- Akut transvers miyelit
- Epidural apseler
- Tümörler
- Poliyomiyelit
- Hopkins sendromu
- Vasküler malformasyonlar
- Kord enfaktı
- Fibrokartiginöz embolizm
- Konjenital anomalilere ve travmaya bağlı vertebral sublüksasyon sonucu gelişen kord basısı
- Akut dissemine ensefalomiyelit

Periferal nöropatiler

- Toksik (Vinkristin, yapıştırıcı (uçucu) koklama, ağır metal, organofosfat pestisit)
- Enfeksiyonlar (HIV, difteri, Lyme hastalığı)
- Metabolik hastalıklar (Leigh hastalığı, Tangier hastalığı, porfiriya)

Nöromüsküler kavşak hastalıkları

- Kene paralizisi, miyastenia gravis, botulizm, hiperkalemi
- Miyopatiler

Periyodik paraliziler, dermatomiyozit, miyopati/ polinöropati

Ayırıcı Tanı

Ayırıcı tanıda öncelikle spinal bölgede yerleşim gösteren lezyonlar akla gelir. Bacaklarında güçsüzlükle gelen hastada belirgin sfinkter kusuru, belirgin sırt ve bel ağrısı, motor kayıpta asimetri, DTRde artış, Babinski bulgusu varsa spinal görüntüleme mutlaka acilen yapılmalı, kord basısı dışlanmalıdır. Bunun dışında ilk akla gelmesi gereken tanı transvers miyelittir. Transvers miyelitin özellikleri arasında sırt ağrısı, hızlı ilerleyen paralizi ve erken evrede hiporefleksi mevcuttur. BOS incelemesinde genellikle protein ve hücre artmıştır. Elektrofizyolojik tetkikler ise genellikle normaldir. MRGde spinal kordda ödemli inflame bir bölge görülebilir, ya da normal olabilir.

Özellikle kraniyal sinir tutulumu olan GBS vakaları miyasteni, hatta akut tablo nedeniyle miyastenik krizle karışabilir. Miyastenide DTR alınır, hatta canlı olur, ağrı ve duyu kusuru bulunmaz.

Ülkemizde eradike edilmiş bir hastalık olan poliomiyelitte ateş ve ağrının eşlik ettiği fokal, asimetrik ekstremitte güçsüzlüğü vardır. BOS'ta pleositoz görülür. Tanı serolojik testlerin doğrulaması ile netleştirilir.

Kene paralizilerinde endemik bölgeye yolculuk, vücudun belli bir bölgesinden yakın zamanda veya muayene sırasında kenenin çıkarılması gibi bir öykü bulunur. Dengesizlik ve proksimal güçsüzlük burada da görülebilir ancak BOS sıklıkla normaldir. Ayırtıcı deri muayenesi önem taşır.

Botulizmde de simetrik, ilerleyici güçsüzlük görülebilir. Oftalmopleji, konstipasyon ve pupil anormallikleri bu tanıyı düşündürmelidir.

Tedavi

Hastalar, akut dönemde asendan paralizinin ilerlemesi ile gelişebilecek olası solunum yetmezliği nedeniyle hastanede izlenmeli ve monitörize edilmelidir. Bulguları yavaş ilerleyen veya ilerlemeyen hastalarda özel bir tedavi gerekemeyebilir. Hızlı ilerleyen paralizide intravenöz immünglobulin (IVIG) 0,4 g/kg/gün dozundan 5 gün ardışık olarak verilmelidir. IVIG'den fayda görmeyen hastalarda plazmaferez uygulanabilir.

Hızlı ilerleyen, solunum yetmezliğine giden hastalar entübe edilmelidir. Entübasyon süresi uzarsa trakeostomi açılması gerekebilmektedir. Otonomik bulguları olan hastalarda hipotansiyon, aritmi gelişebileceği, ani pozisyon değişikliklerinden kaçınılması gerektiği bilinmelidir.

Solunum desteği, yatak yaralarından korunma, gelişebilecek ikincil bakteriyel enfeksiyonların tedavisi prognozu belirleyen en önemli etmenlerdir. Uzun immobilizasyon derin ven trombozu ve pulmoner emboliye yatkınlık hazırlayabilir. Fasiyal sinir lezyonu olan hastalarda korneal ülserasyonları önlemek için göz bakımı, ayrıca yatak içinde pozisyonlama, fizyoterapi ve rehabilitasyon hizmetlerinin sağlanması gerekmektedir. GBS'den sonra bazen uzun süreli, kronik nöropatik ağrı hissedilebilir ve tedavisinde gabapentin, fentanil, karbamazepin kullanılabilir.

Prognoz

Klinik seyri genellikle iyi olup 2-3 haftada kendiliğinden iyileşme görülebilmektedir. Pek çok hasta kas gücü kayıplarını tamamen geri kazanabilmektedir. Derin tendon refleksleri en son geri kazanılan özelliktir. Hasta kayıp yönünün aksine, yukarıdan aşağıya doğru kas gücünü geri kazanır. Bulbar ve respiratuvar kasların tutulumu hayatı tehdit edebilir. Kraniyal sinir tutulumu olması, entübasyon gerekliliği, başvuru anındaki güçsüzlüğün fazla olması kötü prognozun belirleyicileridir. GBS atağı geçiren hastaların bir kısmında da kalıcı aksonal hasar, bir kısmında ise 8 haftadan sonra dahi artan defisit görülerek kronik inflamatuvar demiyelizan polinöropati tanısı konduğuna rastlanabilmektedir. Defisitsiz düzelen hastaların bir kısmında, özellikle erişkin hastalarda birkaç yıl süreyle çabuk yorulma ya da nöropatik ağrı devam edebilir.

Kaynaklar

1. Agrawal S, Peake D, Whitehouse WP. Management of children with Guillain Barre syndrome. Arch Dis Child Edu Pract Ed. 2007; 92: 161-168.
2. Asbury A, Cornblath DR. Assesment of current diagnostic criteria for Guillain-Barre Syndrome. Ann Neurol. 1990; 27: 21-24.
3. Bradshaw DY, Jones HR Jr. Guillain-Barre syndrome in children: Clinical course, electrodiagnosis, and prognosis. Muscle Nerve. 1992; 15: 500-6.
4. Briscoe DM, Mc Menamin JB, O'Donohoe NV. Prognosis in Guillain-Barre syndrome. Arch Dis Child. 1987; 62: 733.
5. Kuwabara S, Yuki N. Axonal Guillain-Barré syndrome: concepts and controversies. Lancet Neurol. 2013; 12: 1180-1188.
6. Italian Guillain-Barre Study Group. The prognosis and main prognostic indicators of Guillain Barre syndrome. A multicentre prospective study of 297 patients. Brain. 1996; 119: 2053.

7. Menkes HJ. Immunologically mediated demyelinating diseases of the peripheral nervous system, Guillain-Barre Syndrome. In: Menkes HJ, Sarnat BH eds. Textbook of Child Neurology. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins. 2000: 658-65.
8. Rantala H, Uhari M, Niemela M. Occurrence, clinical manifestations, and prognosis of Guillain-Barre Syndrome, Arch Dis Child. 1991; 66: 706.
9. Walgaard C, Bart C Jacobs & Pieter A van Doorn: Emerging drugs for Guillain Barre syndrome. Expert Opinion- Review. 2011; 105-119.
10. Winner SJ, Evans JG: Age-specific incidence of Guillain-Barré syndrome in Oxfordshire. Q J Med. 1990, 70: 1297-1304.
11. Xiujuan Wu, Wei Wu, Zhengzheng Wang, et al. More severe manifestations and poorer short- term prognosis of ganglioside-associated Guillain-Barre Syndrome in Northeast China. Plusone. 2014; 9: 1-9.
12. Zhang HL, Zheng XY, Zhu J. Th1/Th2/Th17/Treg cytokines in Guillain-Barré syndrome and experimental autoimmune neuritis. Cytokine Growth Factor Rev 2013. 24: 443-453.

