

POSTMORTEM İNCELEMELER

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: 2016 • Sayı: 4 • Ay: Temmuz - Ağustos

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

Mayıs 2017 / ANKARA

KATKI

Pediatric Dergisi

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

CİLT: 37 SAYI: 4 YIL: 2016

EDİTÖR

Prof. Dr. Elif N. ÖZMERT

SAYI EDİTÖRLERİ

Prof. Dr. Şafak GÜÇER
Doç. Dr. Zuhâl AKÇÖREN
Yrd. Doç. Dr. Beril TALİM

YAYIN KURULU

Prof. Dr. Elif N. ÖZMERT
Prof. Dr. Hasan ÖZEN
Prof. Dr. Ali DÜZÖVA
Prof. Dr. Gülen Eda UTİNE

YÜRÜTME KURULU

Dr. Yağmur ÜNSAL
Dr. Hatice BEKTAŞ
Dr. Özlem SARITAŞ NAKİP
Dr. Dicle CANORUÇ
Dr. İrem İYİGÜN
Dr. Mustafa Şenol AKIN

DANIŞMA KURULU

Prof. Dr. Gülsev KALE
Prof. Dr. Alev ÖZÖN
Prof. Dr. Aysel YÜCE
Prof. Benan BAYRAKÇI
Doç. Dr. Özge SOYER
Prof. Dr. Canan AKYÜZ
Prof. Dr. Fatma GÜMRÜK
Doç. Dr. Deniz Nazire ÇAĞDAŞ AYVAZ
Prof. Dr. Dilek YALNIZOĞLU
Prof. Dr. Elif N. ÖZMERT
Prof. Dr. Gülen Eda UTİNE
Prof. Dr. Kadriye YURDAKÖK
Prof. Dr. Mehmet CEYHAN
Prof. Dr. Murat YURDAKÖK
Prof. Dr. Orhan DERMAN
Prof. Dr. Özlem TEKŞAM
Prof. Dr. Rezan TOPALOĞLU
Prof. Dr. Seza ÖZEN
Prof. Dr. Süheyla ÖZKUTLU
Prof. Dr. Şafak GÜÇER
Prof. Dr. Turgay COŞKUN
Prof. Dr. Uğur ÖZÇELİK

SORUMLU YAZI İŞLERİ MÜDÜRÜ

Prof. Dr. Gülsev KALE

İçindekiler

Respiratuvar Distress Sendromu ve Polikistik Böbrek Hastalığı Birlikteliği.....	373
Dr. Laden Jafiri Dr. Şule Yiğit Dr. Zuhâl Akçören	
Neonatal Aritmiler	389
Dr. Pınar Metbulut Dr. Tolga Çelik Dr. Şafak Güçer	
Kronik İshal.....	403
Dr. Yalçın Mirzeyev Dr. Hülya Demir Dr. Şafak Güçer	
Glutarik Asidemi Tip 2 (Ga Tip 2, Multipl Açıl-Koa Dehidrogenaz Eksikliği)	419
Dr. Refika Sırma Dokuzboy Dr. Yağmur Ünsal Dr. Davut Bozkaya Dr. Ali Dursun Dr. Şule Yiğit Dr. Beril Talim	
Kuduz.....	427
Dr. İrem İyigün Dr. Ali Bülent Cengiz Dr. Şafak Güçer	
Yenidoğan Döneminde Primer Laktik Asidoz Ve Hipertrofik Kardiyomiopati.....	443
Dr. Merve Çiçek Kanatlı Dr. Melis Pehlivan Türk Kızılkın Dr. Ali Dursun Dr. Şule Yiğit Dr. Şafak Güçer	
Beckwith Wiedemann Sendromu Ve Malign Mezenkimal Tümör.....	451
Dr. Elif Güney Dr. Gülen Eda Utine Dr. Beril Talim	
Hidrops Fetalis ve Ailesel Hemofagositik Sendrom	469
Dr. Hilâl Akbaş Dr. Şule Ünal Dr. Murat Yurdakök Dr. Zuhâl Akçören	
Kardiyomiopati Bir Hastada Koronavirüs Enfeksiyonu	477
Dr. Zeynep Balık Dr. Mehmet Ceyhan Dr. Şafak Güçer	
CD-27 Eksikliği ve Hemofagositik Lenfhistiositozis....	493
Dr. Özlem Sarıtaş Nakip Dr. Şule Ünal Dr. Şafak Güçer	

ISSN 1300 - 4336

RESPIRATUVAR DİSTRESS SENDROMU ve POLİKİSTİK BÖBREK HASTALIĞI BİRLİKTELİĞİ

Laden JAFARİ*, Şule YİĞİT**, Zuhale AKÇÖREN***

Bebeğin, 35 yaşındaki sağlıklı baba ve 14. haftadan itibaren erken membran rüptürü nedeniyle izlenen 31 yaşında annenin birinci gebeliğinden, C-reaktif protein (CRP) değerinin artması nedeniyle sezeryan ile 32 hafta 3 günlük, 1980 g ağırlığında doğduğu, doğar doğmaz ağladığı, birinci dakika APGAR skorunun 9, beşinci dakika APGAR skorunun 10 olarak değerlendirildiği, prematürite ve annede erken membran rüptürü tanılarıyla prematüre yoğun bakım servisine yatırıldığı, anne baba arasında akrabalık olmadığı öğrenildi.

Bebeğin ilk muayenesinde vücut sıcaklığı 36,7 °C, nabız 167 /dk, ritmik, solunum sayısı 80 /dk, kan basıncı 41/22 mmHg, vücut ağırlığı 1980g (50-90p), baş çevresi 30,7 cm (50-90p) olarak ölçüldü. Hafif siyanoz, interkostal çekilme ve takipnesi olan hastanın yenidoğan refleksleri aktifti, diğer sistem muayene bulguları doğaldı.

Laboratuvar incelemelerinden CRP 20,1 mg/dl (0-0,8), prokalsitonin normal saptandı. Ön arka akciğer grafisi bulguları respiratuvar distress sendromu (RDS) ile uyumlu bulundu, entübe edilerek bir doz surfaktan verildi, septik taraması yapıldı ve antibiyotik başlandı. Total parenteral nutrisyon (TPN) desteği verildi. İzlemin ikinci gününde septik görünümü ve RDS ile uyumlu akciğer filmi nedeniyle ikinci doz surfaktan verildi, antibiyotik spektrumu genişletildi ve pozitif inotrop başlandı. Surfactan tedavisi üç kez daha tekrarlandı. Hastanın takibinde çekilen akciğer grafilerinde beş doz surfaktan teda-

* Uzman Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

** Pediatri Doçenti, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Patoloji Bölümü, Ankara

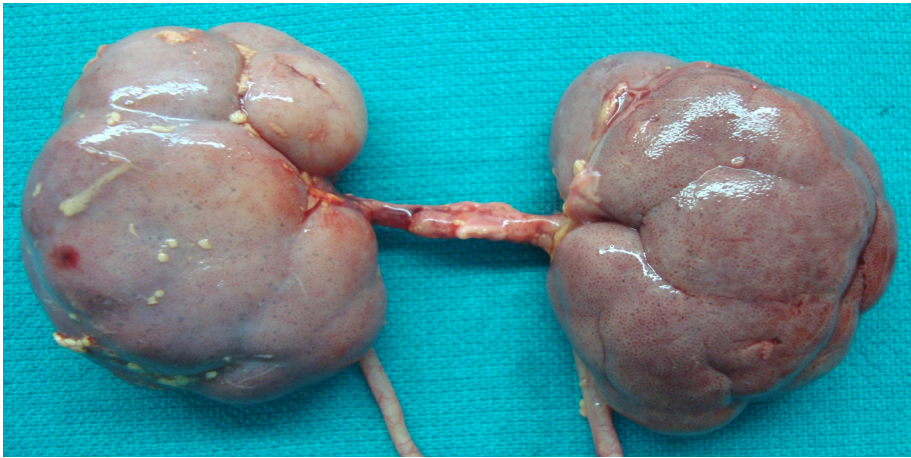
***Pediatri Profesörü, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Yenidoğan Bilim Dalı, Ankara.

visine rağmen kısmi fayda gözlendi, ekokardiyografide birinci derece mitral yetmezlik, orta dereceli pulmoner hipertansiyon, patent duktus arteriozus ve sekundum atriyal septal defekt saptandı. Duktus, kardiyak yüklenmeye neden olmadığı için izlem kararı alındı. Takibinde kan şekerinin yüksek seyretmesi üzerine insülin infüzyonu başlandı. İzlemin üçüncü gününde saturasyon düşüklüğü olan hastanın akciğer grafisinde sağ akciğerde pnömotoraks saptandı, göğüs tüpü takıldı. Mekanik ventilatör altında basınç ihtiyacı arttı, yüksek frekanslı ossilasyon (HFO) moduna alındı. Dolaşımı bozulan hastanın inotrop desteği artırıldı, pulmoner hipertansiyon için ilioprost ve sildenafil başlandı. Kardiyak arrest oldu, resüsite edildi. Uzamış resüsitasyona bağlı sol akciğerde de pnömotoraks gelişti, göğüs tüpü takıldı, su altı drenajına alındı. Yaşamının beşinci gününde pulmoner hipertansif krize ikincil kardiyak arrest oldu ve resüsitasyona yanıt vermeyerek eksitus kabul edildi.

Hastanın ailesinden tam otopsi için onam alınmıştır.

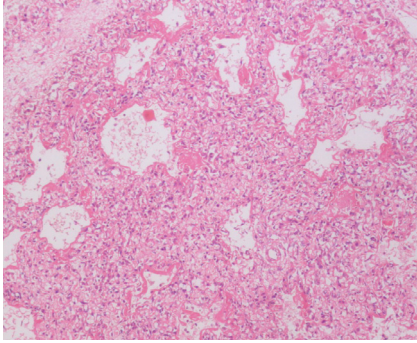
POSTMORTEM İNCELEME BULGULARI

Vakaya tam otopsi yapıldı. Dış incelemede akciğerlerde konsolide görünüm ve hepatomegali saptandı. Böbrekler büyüktü ve böbrek kapsülü altında milimetrik kistler gözlendi (Resim 1).

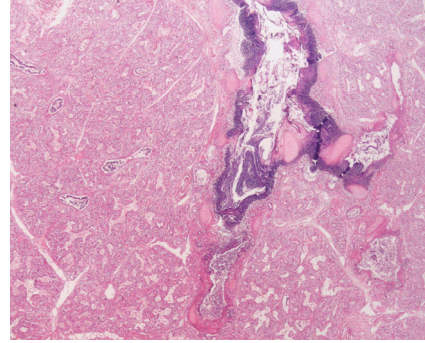


Resim 1: Böbrekler: Renomegali (Ağırlık: 70 gr, N: 17 gr) ve kapsül altında milimetrik kistler izleniyor

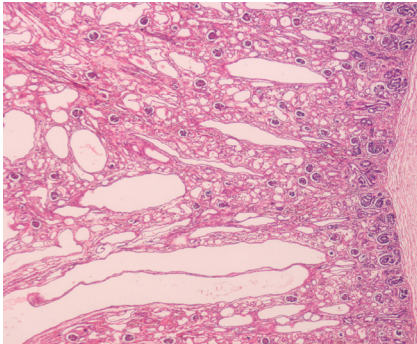
Mikroskopik incelemede akciğerlerde havalanma azlığı, alveollerin lümeninde hyalen membranlar ve amnionepitel hücreleri, yaygın ve şiddetli nekrotizan trakeobronşit izlendi (Resim 2 ve 3). Ayrıca pulmoner arter dallarında, pulmoner hipertansiyon ile uyumlu medial kalınlaşma vardı. Akciğerlerden herhangi bir mikroorganizma izole edilmedi. Her iki böbrekte korteks ve medullada genellikle fuziform şekilli kistler gözlemlendi (Resim 4). Karaciğerde portal alanlarda genişleme ile safra kanallarında proliferasyon, dilatasyon ve konsantrik dizilim dikkati çekti (Resim 5 ve 6). Bu bulgular karaciğerin *ductal plate* malformasyonu ile uyumluydu. Santral sinir sisteminde fokal subarahnoid kanama ve hipoksiye ikincil nöronal nekroz ile uyumlu karyoreksis saptandı (Resim 7).



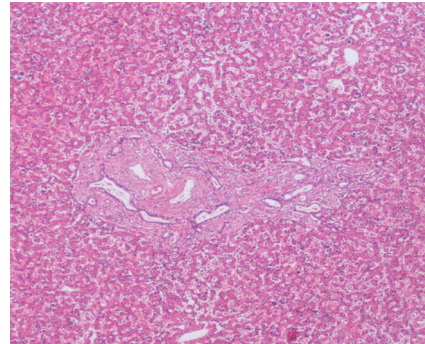
Resim 2: Akciğer: Belirgin havalanma azlığı ve alveollerin lümeninde hyalen membranlar mevcut.



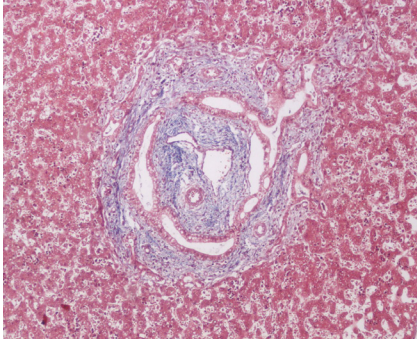
Resim 3: Akciğer: Bronş mukozasında zedelenme ve yaygın nekroz izleniyor.



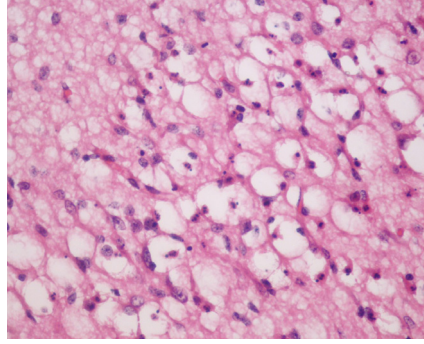
Resim 4: Böbrek: Sağ tarafta kapsül altında glomerülogenezis, ayrıca fusiform şekilli kistler izleniyor.



Resim 5: Karaciğer: Portal alanda genişleme, safra kanallarında proliferasyon ve dilatasyon mevcut.



Resim 6: Karaciğer (trikrom boyası): Portal alanda fibrozis, safra kanallarında dilatasyon ve konsantrik dizilim gözleniyor.



Resim 7: Beyin: Hipoksiye kincil nöronal nekroz ile uyumlu karyorekisis izleniyor

Akciğerlerdeki havalanma azlığı ve alveollerdeki hyalen membranlar RDS ile uyumlu bulundu. Böbreklerde saptanan kistler ve karaciğerdeki *duktal plate* malformasyonu OR tip polikistik böbrek hastalığının tipik bulgularıdır. Vaka OR tip polikistik böbrek hastalığına bağlı RDS sonucu gelişen hipoksi nedeniyle kaybedilmiştir.

Respiratuvar Distres Sendromu (RDS)

Beş evrede gerçekleşen fetal akciğer gelişimi sırasıyla embriyonik, psödoglandüler, kanaliküler, sakküler ve alveolar evre olarak sıralanır. 24. haftada akciğerlerde pnömositler farklılaşır ve surfaktan üretimi başlar. Kompleks bir madde olan surfaktan, fosfolipidler ve proteinlerden oluşur. İlk kez Avery ve Mead prematüre bebeklerdeki solunum güçlüğüne, akciğerlerdeki yüzey gerilimini azaltan ve surfaktan olarak adlandırılan bir maddenin eksikliğine bağlı olduğundan bahsetmişlerdir.

Prematüre bakımındaki tüm ilerlemelere rağmen RDS bu hastalarda gözlenen en önemli morbidite nedenidir. RDS insidansı gebelik yaşı ve doğum kilosuyla ters orantılı olup, gestasyonel diyabet, zor, çoklu doğum, sezaryen ile doğum, asfiksi, hipotermi, daha önce etkilenmiş bebek öyküsünün RDS riskini arttırdığı bildirilmiştir. Beyaz ırkta preterm doğan erkek bebeklerin en riskli grup olduğu bildirilmiştir. Kronik veya gestasyonel hipertansiyon öyküsü, eroin kullanımı, erken membran rüptürü ve antenatal kortikosteroid kullanımının RDS riskini azalttığı gösterilmiştir.

Etiyoloji ve Patofizyoloji

RDS, yetersiz surfaktan yapımı ve salgılanmasından kaynaklanır. Yeterli fonksiyonel rezidüel kapasiteye ulaşamadığında akciğerlerde atelektazi daha sık görülür. Bu eğilim surfaktan eksikliği ve yüksek yüzey gerilimi ile yakından ilişkilidir. Alveolar ventilasyonu sürdürebilmek için solunum sayısının artması dakika ventilasyonunu artırır ancak alveolar ventilasyondaki artış yetersiz kalır. Akciğerin havalanması için gereken basınç ihtiyacı artar. Özellikle mekanik ventilasyon desteği verilen hastalarda atelektatik akciğer alanları ile birlikte fazla havalanan bölgelerin olması gaz değişimi dengesizliğine, intrapulmoner sağdan sola şant oluşumuna ve sonuç olarak hipoksi, hiperkapni ve asidoza neden olabilir. Hipoksinin uzun sürmesi kardiyak debinin azalmasına ve hipotansiyona neden olacağından RDS olan hastalarda mikst metabolik ve solunumsal asidoz saptanır. Asidoz ve hipoksemiden etkilenen pnömositlerdeki surfaktan sentezine ikincil ilerleyen safhada pulmoner hipertansiyon gelişir.

Surfaktan dipalmitoilfosfatidil kolin, fosfatidilgliserol, apoproteinler ve kolesterolde oluşur. Gebelik haftasının ilerlemesiyle tip 2 alveolar hücrelerde fosfolipid sentezi ve birikimi başlar. Alveolar yüzeye salınan bu madde yüzey gerilimini azaltarak, ekspiryum sonunda hava yollarının kapanmasını engeller. Surfaktan 20. haftadan itibaren fetal akciğerde yüksek miktarlarda bulunur, ancak alveol yüzeyine ulaşması ilerleyen gebelik haftalarında gerçekleşir. Amniyon sıvısında 28 ve 32 hafta arasında gözlenebilir. Genellikle 35. haftadan sonra olgun akciğerde bulunan miktara ulaşılır.

Surfaktan sentezini etkileyen faktörler pH, ısı ve dolaşım bozukluğudur. Asfiksi, hipoksi, pulmoner iskemi, hipovolemi, hipotansiyon, hipotermi surfaktan sentezini baskılar. Yüksek oksijen miktarı da epitelin zarar görmesine neden olarak surfaktan miktarını azaltabilir. Atelektazi, hiyalen membran oluşumuna ve ödeme bağlı akciğer kompliansında azalmaya neden olarak yüksek basınç ihtiyacına neden olabilir.

Surfaktan sentez veya salgılanmasındaki yetersizlik, solunum sistemi birimlerinin küçüklüğü, ve prematüre bebeklerin göğüs duvarlarının daha esnek olması atelektazi oluşumunu kolaylaştırır. Ventile edilemeyen ancak dolaşımın devam ettiği akciğer bölümleri gaz değişimini bozar; hipoksi ve asidoza neden olur.

Akciğer kompliyansının azalması tidal hacmin azalmasına, fizyolojik ölü boşluğun artmasına ve yetersiz ventilasyona ve hiperkapniye neden olur. Hiperkapni, hipoksi ve asidoz alveoler arterlerde vazokonstrüksiyona ve foramen ovale ve duktus arteriozusdan sağdan sola şanta neden olur. Pulmoner kan akımı azalır, surfaktan üreten hücreler zarar görür.

24-25 haftalık çok düşük ağırlıklı prematüre bebeklerde alveol, terminal bronşiyol ve arterioller arasındaki mesafenin yapısal olarak uzun olması gaz değişimini olumsuz etkiler.

Respiratuvar Distres Sendromu İçin Risk Faktörleri:

1. Prematürite: RDS, 28 haftanın altındaki bebeklerde %60-80 oranında görülür. 32 ve 36 hafta arasında risk daha düşük olmakla birlikte 37 hafta üzerinde nadir gözlenir.
2. Cinsiyet: RDS'nin erkeklerde daha sık görüldüğü gözlenmiştir. (Erkek/kız 1,3:1)
3. Irk: beyaz ırkta risk daha yüksektir. Bir çalışmada gebelik yaşı 23-32 hafta arasında olan bebeklerde RDS beyaz ırkta %75, latin ırkta %54 ve siyah ırkta %40 olarak gözlenmiştir.
4. Sezeryan: doğum eylemi başlamadan sezeryan ile doğan bebeklerde RDS riski oldukça yüksektir. Bu durumun nedeninin doğum eylemi sırasında görülen kortizol yanıtının olmaması olduğu düşünülmektedir.
5. Çoğul gebelik: ikiz gebeliklerde, ikinci doğan bebekte ve vücut ağırlığı daha fazla olan bebekte RDS riski daha yüksektir. Bu risk gebelik yaşıyla doğrudan ilişkilidir ve 29 haftada sonra artar.
6. Gestasyonel diyabet: İnsülinin tip iki pnömosit matürasyonunu geciktirdiği gösterilmiştir. RDS riskinin artmasının anormal surfaktan sentezine bağlı olduğu düşünülmektedir.
7. Gebeliğin intrahepatik kolestazi: safra asitlerinin surfaktan tüketimin artırdığı düşünülmektedir. RDS ile anlamlı olarak birliktelik gösterilmiştir.
8. Ailevi yatkınlık: Genetik hastalıklar nadir olarak RDS'ye neden olabilir. Protein B, C ve surfaktan transportundan sorumlu genlerde problem

olması ağır ve ölümcül ailevi respiratuvar hastalıklara neden olabilir. Neonatal dönemde respiratuvar distrese neden olan hastalıklar alveolo-kapiller displazi, asinar displazi, pulmoner lenfanjiektazi ve mukopolisakkaridozdur.

Prematüre bebeklerin en önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden olan RDS'nin etiolojisinde genetik faktörlerin rol oynadığını gösteren epidemiyolojik bulgular olmakla birlikte ikiz bebeklerde yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçlar ile RDS'ye eğilim yaratan genetik faktörlerin söz konusu olduğunu söylemek mümkün değildir. Irk olarak nispeten homojen bir yapı gösteren Finliler üzerinde son zamanlarda yapılmış iki çalışmada mono ve dizigotik ikizlerde RDS sıklığının benzer olduğu görülmüştür. Bununla birlikte değişik etnik ve cinsiyet gruplarında yapılan çalışmalarda bazı ailelerde RDS'nin daha sık görülmesi RDS'de genetik risk faktörlerinin etkili olabileceğini düşündürmektedir. Daha önce doğan bebeğinde RDS olan bir kadının ikinci bebeğinde de RDS görülme olasılığı normalden 3 kat fazladır. Bu bulgular RDS'de ailevi eğilim yaratan faktörler olduğunu gösterse de bir hastalığın ailevi olması yalnız genlerin benzerliğinden değil aynı zamanda aynı çevresel faktörler ile karşılaşmalarına da bağlı olabileceği unutulmamalıdır.

Prematüre bebeklerde görülen klasik RDS vakalarında kalıtsal faktörlerin etkisi tam olarak bilinmemekle birlikte bu vakalarda surfaktan eksikliği bildirildiği için kalıtsal incelemeler de fazla yapılmamıştır. Zamanında doğan bebeklerde gelişen RDS'de kalıtsal nedenlerin araştırılması ise daha önemli olmuştur. Yapılan bir değerlendirmede ağır RDS gelişen zamanında doğan bebeklerde %22,3 ABCA3 mutasyonları, %13,9 surfaktan protein B eksikliği, %5 surfaktan protein C eksikliği, %4 oranında malformasyonlar, viral pnömoniler gösterilmiş, hastaların %54,3'ünde herhangi bir neden saptanamamıştır.

Surfaktan tedavisine dirençli vakalarda surfaktan metabolizma bozukluklarını düşündüren akciğerin patolojik inceleme bulguları alveolar proteinozis, Tip II pnömositlerde hiperplazi, interstisyel kalınlaşma ve/veya fibrozistir. Yaşamın erken döneminde RDS bulguları geliştiren, zamanında doğmuş, ailede benzer hastalık öyküsü olan ve surfaktan tedavisine dirençli vakalarda surfaktan proteinlerinin eksikliği mutlaka akılda tutulmalıdır.

Akciğerlerde surfaktan yapımının az olduğu durumlarda olduğu gibi surfaktan yıkımının da az olduğu durumlarda RDS benzeri hastalık tablosu ortaya

çıkabilir. Kullanılan surfaktanın temizlenmesi ve ortaya çıkan maddeler ile yenilenmesinde alveolar makrofajlar önemlidir. Makrofajların bu işlevleri bozulduğunda alveol lümeninin surfaktan lipid ve proteinleri ile dolduğu ve pulmoner alveoler proteinozis geliştiği bilinmektedir. Surfaktan protein B, surfaktan protein C ve ABCA3 mutasyonları ile aynı klinik tabloya yol açabilmektedir.

Pulmoner venlerin yanlış dizilimi ile beraber görülen alveoler kapiller displazi yenidoğan döneminde görülen genellikle fatal olan bir hastalıktır. Etkilenmiş yenidoğanda genellikle yaşamın ilk birkaç saatinde ortaya çıkan ağır solunum yetmezliği ve refrakter pulmoner hipertansiyon görülür. Hastalar genellikle yaşamın ilk ayında kaybedilir. Histopatolojik olarak alveolar epitele komşu kapiller sayısında azalma, alveol duvarında kalınlaşma, küçük pulmoner arter musküler tabakasında anormal intra-asiner damar uzanımı ile birlikte kalınlaşma ve küçük pulmoner venlerin malpozisyonu görülür. Bu hastaların çoğunda kardiyovasküler, gastrointestinal ya da genitoüriner eşlik eden anomaliler görülür. Bu hastaların çoğunda heterozigot *FOXF1* nokta mutasyonu ve *FOXF1* de içeren 16q24.1 bölgesinde ya da onun düzenleyici bölgesinde genomik kopya sayısı değişiklikleri tanımlanmıştır.

Surfaktan proteinlerinde eksiklik olmadan tip II hücrelerde surfaktanın ekzositozu ve alveoler boşlukta çözünerek tübüler myelinini oluşturmasını sağlayan lamellar cisimlerin yokluğu da yenidoğan bebeklerde ağır RDS'ye yol açmaktadır. Histokimyasal ve surfaktan protein B gen sekans incelemeleri normal bulunan hastalarda akciğerlerinin elektron mikroskopik incelemelerinde tip II hücrelerde diğer organeller normal olmasına rağmen lamellar cisimciklerin olmadığı görülmüş ve hastalık buna bağlanmıştır.

Klinik

RDS belirtileri doğumdan sonra ilk dakikalarda ortaya çıkar. Daha büyük prematürelerde saatler sonra fark edilebilir. Çok düşük doğum ağırlıklı hastalar (özellikle 1000 gr'ın altında) ağır solunum sıkıntısı nedeniyle yaşam desteğine ihtiyaç duyabilir.

1. Takipne: solunum sayısını arttırarak düşük tidal hacim telafi edilmeye çalışılır.

2. İnleme: fonksiyonel rezidüel kapasiteyi arttırmak için kapalı olan glottise karşı ekspiryum yapılması ile oluşur.
3. İnterkostal ve substernal çekilme
4. Burun kanadı solunumu: üst solunum yolu direncini azaltma çabası
5. Siyanoz
6. Solunum sesleri normal veya azalmış olabilir, inspiyum derin ve uzun ise ince ral duyulabilir.

Tedavi edilmez ise siyanoz ve dispne artar, tansiyon düşüklüğü görülebilir. Durum kötüleştikçe inleme azalır veya kaybolur, düzensiz solunum ve/veya apne ortaya çıkar. Metabolik ve respiratuvar asidoz, oligüri ve ileus saptanabilir. Hastanın iyileşme süreci spontan diürez ve daha düşük oksijen ve/veya basınç ile gaz değişiminin sağlanması ile başlar. Gaz değişiminin bozulması, pnömotoraks veya amfizem gibi hava kaçakları, pulmoner kanama veya intraventriküler kanamaya bağlı hasta kaybedilebilir.

Tanı

Klinik seyir, akciğer filmi, asit-baz dengesi ve kan gazı değerleri ile tanı konabilir. Akciğer filminde retiküloglandüler görünüm ve hava bronkogramları görülebilir, buzlu cam görünümü saptanabilir. Görüntü, özellikle sol alt lobda kardiyak gölge olduğu için daha belirgindir. Bu görüntü karakteristik olsa da patognomanik değildir. Başlangıç akciğer filminde patolojik bulgu olmayabilir, takip eden 6-12 saatte patolojik görünüm saptanabilir. Ağır vakalarda atelektazi tama yakın olup opak akciğer filmi saptanır. Prematüre bebeklerde akciğer grafisinde belirgin bir bulgu olmadan da hipoksi (arteriyal oksijen basıncının düşük olması), buna bağlı metabolik asidoz, hiperkapni ve respiratuvar asidoz saptanabilir.

Tedavi

RDS'de erken müdahale gaz değişiminin sağlanması ve surfaktan tedavisi olarak sıralanabilir. Prematürelerde primer destek tedavi asidoz, hipoksi, hipotansiyon, hipotermiyi azaltarak RDS oluşumu riskini azaltır. Hastalar monitörize edilerek izlenmeli, PaO_2 , PaCO_2 , pH, bikarbonat, elektrolit, glukoz,

hematokrit, kan basıncı, vücut ısısı yakından takip edilmelidir. Hipotermiyi engellerken sıvı dengesini korumak önemlidir. Bebeğin cilt yoluyla olan ciddi kayıpları yerine konulmalı, giderek sıvı miktarı arttırılmalıdır. 140ml/kg/gün'den fazla sıvı verilmesi duktus arteriozusun açılmasına neden olarak bronkopulmoner displazi riskini arttırabilir. Sıcak nemlendirilmiş oksijen verilerek arteriyal oksijen basıncının 40-70 mmHg (satürasyon: %90-94) olması hedeflenmelidir. Böylece doku oksijenizasyonunun sağlanması ve oksijen toksisitesinden korunma amaçlanmalıdır. Oksijen satürasyonu, %40-70 oksijen verilmesine rağmen %85'in üzerine çıkarılamıyorsa 5-10 cmH₂O nazal *continuous positive airway pressure* (CPAP) uygulanmalıdır. Bu tedavi ile alveollerin kollabe olması engellenir ve gaz değişimi sağlanır.

Çok düşük ağırlıklı prematürelde erken CPAP kullanımı (doğum odasında) ventilatör ihtiyacını azaltır. Bu hastalar ayrıca doğar doğmaz entübe edilip surfaktan verildikten sonra ekstübe edilip CPAP'e bağlanabilir. *Intubation surfactant extubation* (INSURE) veya *less invasive surfactant administration* (LISA) yöntemleri ile surfaktan verilen bebeklerde 72 saat içinde CPAP ihtiyacı azalır ve bebeğin desteği azaltılabilir. CPAP kullanımına rağmen satürasyonun %85'in üzerine çıkarılamadığı hastalarda yardımcı ventilasyon teknikleri uygulanmalı ve surfaktan tedavisi için hasta değerlendirilmelidir. Solunum yetmezliği veya apnesi olan hastalar da destek ventilasyona ihtiyaç duyar. Solunum yetmezliği arteriyal kan gazında pH<7,20, pCO₂> 60 oksijen satürasyonunun %85'in altında olması olarak tanımlanabilir.

RDS'de temel patoloji surfaktan eksikliğidir. Surfaktan tedavisi gaz değişimini düzeltir ve ventilatör desteği ihtiyacını azaltır. Akciğer kompliyansını artırır ve radyolojik düzelme de sağlanabilir. Surfaktan tedavisi mümkün olan en erken dönemde, özellikle yenidoğan resusitasyonu konusunda tecrübeli hekimler tarafından verilmelidir. Tedavi tekrarlanan dozlarda 6-12 saat ara ile verilebilir.

Surfaktan tedavisinin yan etkileri geçici hipoksi, hiperkapni, bradikardi, hipotansiyon, endotrakeal tüpün tıkanması ve pulmoner kanama olabilir. Tedavi için kullanılan surfaktan hayvan kaynaklı veya sentetik olabilir. Tedavi profilaktik olarak ya da kurtarma tedavisi olarak verilebilir. Profilaktik tedavi riski olan hastalarda doğar doğmaz verilen surfaktan olarak tanımlanabilir. Erken kurtarma tedavisi ise semptomatik hastalarda yaşamın ilk 1-2 saatinde verilmesidir. Her iki şekilde de surfaktan tedavisinin mortalite dahil prematü-

rite ilişkili komplikasyonları azalttığı gösterilmiştir. Profilaktik surfaktan verilmesinin, erken kurtarma tedavisine göre üstünlüğü gösterilmemiştir. Aynı zamanda pnömotoraks ve pulmoner amfizem oluşumunu azaltmaktadır. Bronkopulmoner displazi riskinin azalttığı gösterilmemiş olsa da bu durum ağır RDS olgularının surfaktan tedavisi ile yaşama devam etmesi ve mortalitenin azalmış olmasıyla açıklanmaktadır.

Yapılan çalışmalarda doğal surfaktanın sentetik olana göre daha üstün olduğu kısmen gösterilmiştir. Doğal hayvan kaynaklı surfaktanın kullanıldığı hastalarda daha az pnömotoraks oluştuğu (sırasıyla %7 ve %12'ye) ve mortalitenin daha az olduğu (sırasıyla %18 ve %16) saptanmıştır. 2016 yılında yenilenen European Consensus Guidelines'da RDS yönetimi ile ilişkili yönergeler şöyle sıralanmıştır:

1. RDS'li bebeklere doğal surfaktan preparatları verilmelidir.
2. Erken kurtarma tedavisinde izlenecek yol standard olmalıdır ancak doğum odasında stabilizasyon için entübasyon gerektiren hastalar gibi bazı durumlarda doğum odasında da verilmelidir.
3. RDS'li bebeklerde erken kurtarma tedavisinde surfaktan hastalığın erken safhalarında verilmelidir. Önerilen protokol, gestasyon haftası ≤ 26 hafta olan bebeklerde FiO_2 ihtiyacı $>\%30$ ise veya gestasyon haftası >26 hafta olan bebeklerde FiO_2 ihtiyacı $>\%40$ ise surfaktan tedavisi verilmesi şeklindedir.
4. CPAP tedavisinin başarısız olduğu hastalarda INSURE düşünülmelidir.
5. Spontan solunumu olan bebeklerde LISA ya da minimally invasive surfactant therapy (MIST) tedavileri INSURE tedavisinin alternatifi olarak kullanılabilir.
6. İkinci ve bazen üçüncü doz surfaktan tedavisi devam eden oksijen ya da mekanik ventilasyon gibi RDS'nin devam ettiğine dair bulguları olan bebeklere verilmelidir.

Respiratuvar Distres Sendromunun Komplikasyonları

1 Solunum sistemi

- Hava kaçakları (pulmoner interstisiyel amfizem, pnömotoraks, pnömo-mediastinum, pnömoperikardium, subkutan amfizem)

- Havayolu harabiyeti
- Pulmoner kanama
- Bronkopulmoner displazi
- 2. Kardiyovasküler sistem
 - Patent duktus arteriyozus
 - Konjestif kalp yetmezliği
 - Pulmoner hipertansiyon
- 3. Nörolojik
 - İntraventriküler kanama
 - Periventriküler kanama
 - Nörogelişimsel gerilik
- 4. Enfeksiyon
 - Sepsis
 - Pnömoni

Ayırıcı Tanı

RDS'nin ayırıcı tanısında erken neonatal sepsis göz önünde bulundurulmalıdır. Özellikle grup B streptokok enfeksiyonu klinik ve radyolojik olarak benzer tabloya neden olur. Konjenital pnömoni varlığında akciğer filmi bulguları RDS ile benzer olabilir. Annede grup B streptokok kolonizasyonu saptanması, öyküsünde koryoamniyonit veya erken membran rüptürü, C-reaktif protein yüksekliği saptanması, bebeğin trakeal ve veya mide lavajı boyamasında mikroorganizmanın görülmesi veya nötropeni erken sepsis tanısını güçlendirebilir.

Neonatal sepsis hayatın ilk ayında görülen, genellikle bakteriyeminin yol açtığı ve sistemik bulguların eşlik ettiği bir hastalıktır. Ancak virüsler, spiroketler ve mantarlar da sepsise yol açabilir. Erken veya geç başlangıçlı sepsis olarak sınıflanabilir. Anne ve bebeğe bağlı farklı risk faktörleri vardır. Anneye bağlı

faktörler uzamış erken membran rüptürü, ateş, maternal grup B streptokok kolonizasyonu, koryoamniyonit, bebeklerde prematürite, düşük doğum ağırlığı, erkek cinsiyet, beşinci dakika Apgar skorunun düşük olmasıdır.

Siyanotik kalp hastalıkları (total anormal pulmoner venöz dönüş bozukluğu) klinik ve radyolojik olarak RDS'yi taklit edebilir bu nedenle surfaktan tedavisine cevapsız vakalarda ekokardiyografi yapılması gerekebilir.

Atipik durumlarda persistan pulmoner hipertansiyon, mekonyum veya amniyon aspirasyonu, spontan pnömotoraks, plevral efüzyon ve konjenital hastalıklar (kistik adenomatoid malformasyon, diyafragma hernisi, amfizem) göz önünde bulundurulmalıdır. Mekonyum aspirasyonu sendromunda (MAS), surfaktan inaktivasyonuna bağlı hastalık tablosu ortaya çıkmaktadır. Kontrollü olmayan klinik çalışmada ağır MAS hastalarında surfaktan tedavisi denemiş ve oksijenizasyonun arttığı gösterilmiştir. Yenidoğanın geçici takipnesi de, özellikle geç pretermelerde RDS tablosu ile karışabilir. Kısa ve geçici olması ve oksijen ihtiyacının az olması veya olmaması ile ayırt edilebilir.

Lizozomal hastalıklar ve lizinürik protein intoleransı interstisyel akciğer hastalığına, yine lizozomal hastalıklar, nonketotik hiperglisinemi, glikojenezis tip Ia ve Ib, kobalamin metabolizması bozuklukları, Wolman hastalığı, Gaucher hastalığı tip I pulmoner hipertansiyona yol açarak surfaktan tedavisine yanıt-sız RDS hastalığına ve hasta ile benzer klinik tabloya neden olabilir.

Yenidoğan döneminde mortalite nedenleri renal bozukluklara bağlı olabilir ancak temelde böbrek yapısal bozukluklarında gözlenen oligohidroaminoz komplikasyonları önem taşımaktadır. Oligohidroaminotik hastalarda akciğer gelişiminin geri kaldığı bilinmektedir. Hastada görülen surfaktan tedavisine yanıt-sız ağır RDS tablosu da otozomal dominant tip polikistik böbrek hastalığına bağlanmıştır.

Respiratuvar Distres Sendromu Riskini azaltmak için;

1. Gereksiz sezeryanların önlenmesi ilk adım olmalıdır. Bu nedenle tüm 24-34 hafta gebeliği olan ve bir hafta içinde doğum yapma riski olan kadınların izlemi ve steroid ile akciğer matürasyonun desteklenmesi önemlidir (betametazon ve deksametazon).

2. Yüksek riskli gebeliklerin iyi ele alınması ve akciğer matürasyonun sağlanması için erken eylemin geciktirilmesi, antenatal, intrapartum bebek izlemi ile asfiksi riskinin azaltılması, antenatal kortikosteroid verilmesi (24-34 hafta) RDS riskini azaltacaktır (antenatal steroidin mekanik ventilasyon ve yoğun bakım desteği süresini, ağır intraventriküler kanama, nekrotizan enterokolit ve erken neonatal sepsisin ortaya çıkışını azalttığı saptanmıştır.).
3. Doğum odasından itibaren destek tedavi verilmesi riski azaltır. Özellikle çok düşük doğum ağırlığı olan ve RDS riski taşıyan hastalarda tedavi doğum odasında başlar. Prematüre bebeklerde yaşamın ilk 15 dakikasında akciğer harabiyetinin en önemli kısmının gerçekleştiği bilinmektedir. Birinci adım prematüre bebekleri, basınç, hacim ve oksijene bağlı travmadan korunması, hipotermi engellenmesidir. Bunun için deneyimli ekip ve uygun ekipmanların bulunması önemlidir.
4. Sürfaktanın profilaktik (doğar doğmaz) veya kurtarma tedavisi (ilk birkaç saat içinde) olarak kullanılmasının mortaliteyi azalttığı ancak bronkopulmoner displazi riskini azaltmadığı gösterilmiştir.

Otozomal Resesif tip Polikistik Böbrek Hastalığı

Otozomal resesif (OR) tip polikistik böbrek hastalığı genellikle çocukluk döneminde bulgu veren her iki böbrekte büyüme ve toplayıcı tübüllerde genişlemenin görüldüğü bir hastalıktır. Bu bulguların yanı sıra her hastada konjenital hepatikfibrozis ve farklı derecelerde duktal ektazi görülmektedir. Bu hastalarda fetal ultrasonografide büyük ve ekojenitesi artmış böbrekler ve oligohidramniyoz görülebilir. Çoğu hastada bulgular üçüncü trimestere ya da doğuma kadar fark edilmeyebilir.

OR polikistik böbrek hastalığında böbrek toplayıcı hücreleri ve kolanjiyositlerin apikal yüzünde yer alan silyalarda bulunan fibrosistin/poliduktin proteinini kodlayan *polycystic kidney and hepatic disease 1 (PKHD1)* geninde mutasyon mevcuttur. Bu nedenle OR polikistik böbrek hastalığında altta yatan nedenin bu protein yapısındaki bozukluğa bağlı gelişen silya disfonksiyonu olduğu düşünülmektedir. Böbrek ve karaciğer tutulumu PKHD1 mutasyonunun tipinden ve birbirinden bağımsızdır, her iki organ tutulumunun derecesi

de farklılık gösterir. Etkilenmiş kardeşlerin fenotipik farklılıklar göstermesi düzenleyici genlerin ve çevresel faktörlerin önemini göstermektedir.

OR polikistik böbrek hastası olanlar perinatal dönemde böbrek yetmezliği ve akciğer gelişiminin yetersiz olmasına bağlı kaybedilebilir. Bu hastalarda böbrekler genellikle belirgin olarak büyüktür ve fonksiyon göstermezler. Solunum yetmezliği hem büyümüş böbreklerin akciğer genişlemesini engellemesine, sıvı retansiyonuna ve eş zamanlı pulmoner hipoplaziye bağlı görülebilir. Daha hafif renal fenotipi olan, yenidoğan döneminde yaşayan ve bebeklik döneminde de takip edilen hastalarda karaciğer hastalığı daha belirgin olabilir. Konjenital hepatik fibrozis ve Caroli hastalığının karaciğerde bulunan portal kanallardaki embriyonik safra kanallarının gerilememesi sonucunda oluşan patolojik bir yapı olan *ductal plate*'in embriyonel yeniden yapılandırılmasında bir bozukluk sonucunda olduğu bilinmektedir.

Kaynaklar

1. Agrons GA, Courtney SE, Stocker JT, Markowitz RI. From the archives of the AFIP: lung disease in premature neonates: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 2005; 25: 1047-73.
2. Bancalari E, Claure N. Non-invasive ventilation of the neonate. *Early Hum Dev* 2008; 84: 815-19.
3. Canpolat FE, Yurdakök M, Korkmaz A, Yigit S, Tekinalp G. Birth weight discordance in twins and the risk of being heavier for respiratory distress syndrome. *Twin Res Hum Genet* 2006; 9: 659-63.
4. Donn SM, Sinha SK. Respiratory distress syndrome. In: Donn SM, Sinha SK, eds. *Manual of neonatal respiratory care*, 2nd ed. Philadelphia: Mosby-Elsevier; 2006: 305-9.
5. Fischer HS, Bührer C. Avoiding endotracheal ventilation to prevent bronchopulmonary dysplasia: a meta-analysis. *Pediatrics* 2013;132(5):e1351-60.
6. Hacking D, Watkins A, Fraser S, Wolfe R, Nolan T. Respiratory distress syndrome and birth order in premature twins. *ArchDis Child Fetal Neonatal Ed* 2001; 84: F117-21.
7. Joshi S, Kotecha S. Lung growth and development. *Early Hum Dev* 2007; 83: 789-94.
8. Langston C (1991) Misalignment of pulmonary veins and alveolar capillary dysplasia. *Pediatr Pathol* 11:163-170
9. Patry C, Hien S, Demirakca S, et al. Adjunctive therapies for treatment of severe respiratory failure in newborns. *Klin pediatri*. 20015 jan. 227(1):28-32.
10. Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database SystRev* 2006; 3: CD004455.

11. Rojas-Reyes MX, Morley CJ, Soll R. Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;(3):CD000510.
12. Schmolzer GM, Kumar M, Pichler G, et al. Non invasive versus invasive respiratory support in preterm infants at birth: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2013;347:f5980.
13. Sen P, Yang Y, Navarro C, Silva I ve ark. Novel *FOXF1* mutations in sporadic and familial cases of alveolar capillary dysplasia with misaligned pulmonary veins imply a role for its DNA binding domain. *Hum Mutat* 34:801–811
14. Sekar KC, Corff KE. To be or not to be babies with respiratory distress syndrome. *J Perinatology* 2009; 29 Suppl 2: S 68-72.
15. Sinha SK, Gupta S, Donn S. Immediate respiratory management of preterm infant. *Semin Fetal Neonatal Med* 2008; 13: 24-9.
16. Sun H, Zhou Y, Xiong H, et al. Prognosis of very preterm infants with severe respiratory distress syndrome receiving mechanical ventilation. *Lung*. 2015 jan 13.
17. Sweet D, Bevilacqua G, Carnielli V, et al. Working Group on Prematurity of the World Association of Perinatal Medicine, European Association of Perinatal Medicine. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome. *J Perinat Med* 2007; 35: 175-86.
18. Sweet DG, Halliday HL. The use of surfactants in 2009. *Arch Dis Child Pract Ed* 2009; 94: 78-83.
19. Whitsett JA, Rice WR, Warner BB, Wert SE, Pryhuber GS. Acute respiratory disorders. In: Macdonald MG, Mullet MD, Seshia MMK, eds. *Avery's neonatology and pathophysiology and management of the newborn*, 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2005: 553-62.
20. Yurdakök M. 2014 Yenidoğanda Kalıtsal Metabolik Hastalıklar: “Sürfaktan Metabolizması Bozuklukları” (s289-300); Ankara: Güneş.

NEONATAL ARİTMİLER

Pınar METBULUT*, Tolga ÇELİK, Şafak GÜÇER*****

OLGU SUNUMU

Yaşamının ilk gününde atriyoventriküler blok saptanması nedeniyle hastanemiz yenidoğan yoğun bakım ünitesine kalıcı kalp pili (pace maker) takılması amacıyla entübe olarak kabul edilen bebeğin, aralarında akrabalık bulunan (kuzen torunları), 28 yaşındaki baba ile 25 yaşındaki annenin dördüncü gebeliğinden ikinci yaşayan olarak 37 hafta, fetal aritmi ve hidrops fetalis nedeniyle sezaryen ile 3155 gr dış merkezde doğduğu, doğar doğmaz ağlamadığı, morarmasının olduğu, spontan solunumu olmaması ve taktıl uyarana yanıt vermemesi nedeniyle pozitif basınçlı mekanik ventilasyon uygulandığı, satürasyon düşüklüğü ve bradikardisinin devam ettiği, entübe edildiği; akciğer grafisinde retikülogranüler görünüm olduğu, iki doz sürfaktan tedavisi verildiği, sepsis ön tanısı ile ampicilin ve gentamisin tedavisi başlandığı, bir kez intravenöz immunglobulin tedavisi verildiği, hipotansif olması üzerine inotrop tedavisi başlandığı, ekokardiyografide (EKO) sağ boşlukların geniş olduğu, 2-3. derece triküspit yetmezliği, eser aort yetmezliği ve mitral yetmezlik, patent foramen ovale, küçük sekundum atrial septal defekt saptandığı, EKG’de Mobitz tip 2-3 atriyoventriküler blok saptandığı, annenin ilk gebeliğinin 38. haftada intrauterin eksitus ile sonlandığı, ikinci gebeliğinden 34 haftalık doğan bebeğin yaşamının üçüncü gününde tam kalp bloğu nedeniyle kaybedildiği, üçüncü gebeliğinden üç yaşında sağlıklı bir kızı olduğu, bu gebeliği süresince dış merkezde izlendiği, fetal ultrasonografide hidrops fetalis ve fetal aritmi saptandığı öğrenildi.

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

** Yardımcı Doçent, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Yenidoğan Bilim Dalı, Ankara.

***Pediatri profesörü, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Patoloji Bölümü, Ankara

Hastanemize sevk edilen hasta Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesine entübe ve genel durumu kötü olarak kabul edildi. İlk fizik muayenede nabız 100/dk, aritmik, kan basıncı 80/50 mmHg (gebelik haftasına göre sistolik kan basıncı aralığı 40-80 mmHg, diyastolik kan basıncı aralığı 25-50mmHg) idi, karaciğer kosta yayı altında 2 cm palpe edildi, pretibial (1+) ödem saptandı, diğer sistem muayene bulguları doğal olarak değerlendirildi. İzlemde hipotansif olan hastaya dopamin ve dobutamin başlandı. Enfeksiyon taraması yapıldı, antibiyotik (vankomisin, amikasin, seftazidim) başlandı. Hasta, pediatrik kardiyoloji uzmanları ile konsulte edildi. İntermittan atriyoventriküler (AV) tam blok, EKO'da "bozulmuş sistolik fonksiyonlar, sol ventrikül trabekülasyonuda artış (non-compaction), patent duktus arteriyozus (PDA)" saptandı. Kalp hızının 100/dakika olması nedeniyle pediatrik kardiyoloji uzmanı tarafından "eksternal pace patch"leri (transkütan pacemaker bantları) yerleştirildi. Yaşamının ikinci gününde bradikardisinin ilerlemesi nedeniyle, kalp ve damar cerrahisi uzmanı tarafından hastaya "epikardiyal lead implantasyonu" (cerrahi olarak kalıcı pacemaker takılması işlemi) yapıldı. Ameliyat sonrası izleminde idrar çıkarmı azaldı, serum kreatinin değeri arttı, akut böbrek yetmezliği gelişti, furosemid infüzyonu başlandı. Yaşamının dördüncü gününde oksijen satürasyonu düştü, monitörde kalp tepe atımı 120/dk değerini göstermesine karşın oskültasyonda kalp tepe atımı duyulmayan hasta, resüsitasyona yanıt vermedi, ağır kalp yetmezliği ve yaygın miyokard disfonksiyonu nedeniyle kaybedildi.

POSTMORTEM İNCELEME BULGULARI

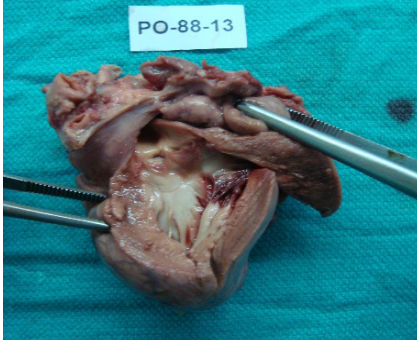
Vakada aileden onam alınarak göğüs ve karın boşluklarını kapsayan parsiyel otopsi yapılmıştır. Dış muayenede yaygın ölü morlukları, dudaklarda ve ekstremitelerde uçlarında siyanoz görülmüştür. Göğüs açıldığında plevral boşlukta seröz efüzyon saptanmıştır. Kalp normalden büyük olup, sol ventrikül duvarında kalınlaşma ve endokardda trabekülasyon ve fibrotik görünüm dikkati çekmiştir (Resim 1). Diğer organlarda makroskopik patolojik bulgu saptanmamıştır.

Işık mikroskopik incelemede akciğerlerin alveoler boşluklarında difüz amniyotik epitel aspirasyonu, septumda konjesyon ve yer yer ödem sıvısı mevcuttur (Resim 2). Kalpte solda daha belirgin olmak üzere her iki ventrikül endokardında fibroelastoz, interstisyel fibroz, sinoatrial ve atriyoventriküler düğümlerde dejenerasyon ve fibrozis saptanmıştır (Resim 3,4,5). Karaciğer dokusunda konjesyon, sinüzoidal dilatasyon, perisantral fibrozis ve hepato-

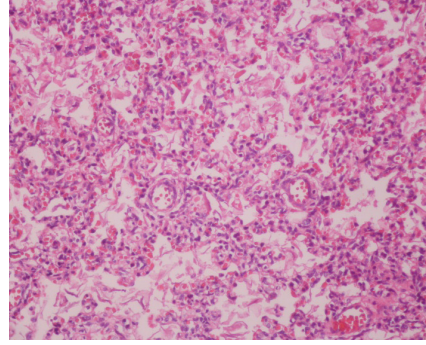
sitlerde 2+ demir birikimi mevcuttur. Diğer organların mikroskopik incelenmesinde kayda değer patolojik bulgu saptanmamıştır.

Vakada kardeş öyküsü, klinik ve laboratuvar bulgular ile histopatolojik bulgular göz önünde bulundurulduğunda konjenital atriyoventriküler tam bloğa neden olan sinoatriyal ve atriyoventriküler düğümlerde dejenerasyon ve fibrozis, endokardiyal fibroelastozis tanısı konulmuştur.

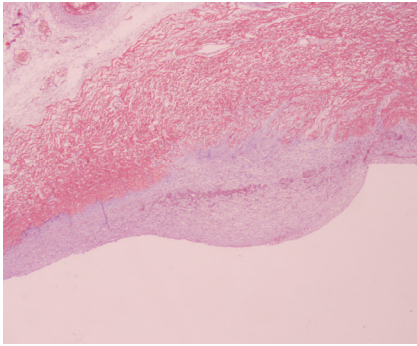
Annenin başta sistemik lupus eritematozus olmak üzere, kollajen doku hastalıkları için araştırılması önerilmiştir. Vakanın, erkek olması nedeni ile X'e bağlı resesif kalıtım gösteren ve kalbi intrauterin dönemde etkileyen, endokardiyal fibroelastoz ve iletim sistemi harabiyeti ile giden genetik bir hastalık yönünden de incelenmesi gerektiği düşünülmektedir.



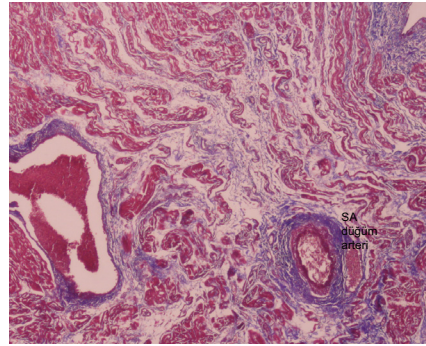
Resim 1. Kalp normalden büyük olup, sol ventrikül duvarında kalınlaşma ve endokardda trabekülasyon ve fibrotik görünüm dikkati çekmektedir.



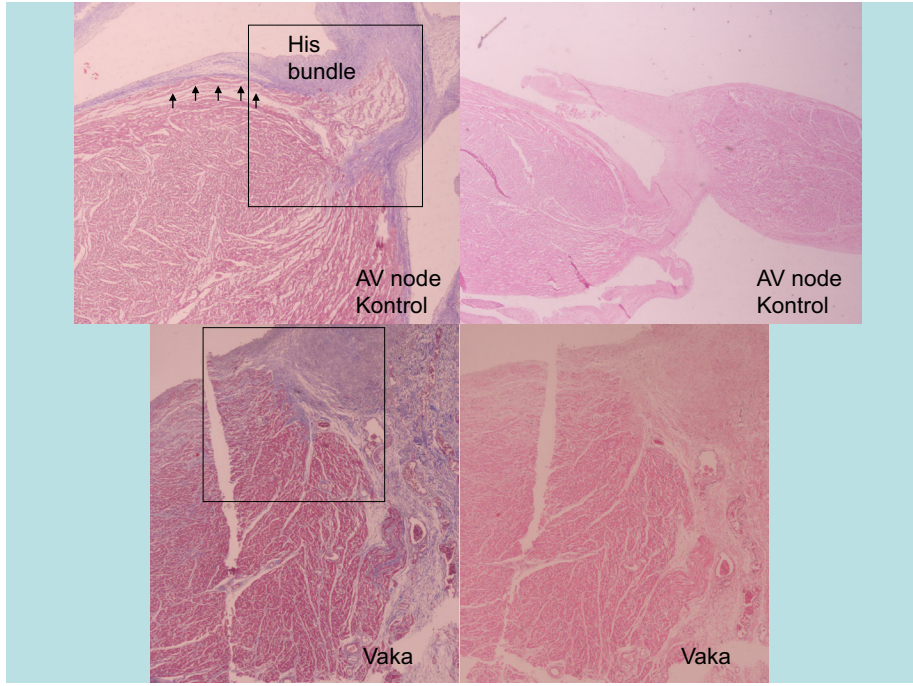
Resim 2. Akciğerlerde alveoler boşluklarda diffüz olarak amniyotik epitel aspirasyonu, septumlarda konjesyon. HEx200



Resim 3. Sol ventrikül endokardında fibroelastozis. Fibrozisin interstisyuma doğru ilerlediğine dikkat ediniz. Trikromx200.



Resim 4. Sinoatrial (SA) ve atriyoventriküler (AV) düğümde dejenerasyon ve fibrozis. Trikromx200.



Resim 5. Atrioventriküler (AV) düğümde dejenerasyon ve fibrozis. Trikrom ve HEx100.

NEONATAL ARİTMİLER

Yenidoğan döneminde nadir olan aritmilere sistemik hastalıklar eşlik edebildiği, ağır morbidite ve ölüme neden olabildiği için erken ve doğru tanı koymak önemlidir. Prenatal dönemdeki aritmiler klinikte yenidoğan döneminde görülen aritmilerin devamı şeklinde karşımıza çıkması nedeniyle çocukluk döneminde görülen diğer aritmilerden farklıdır. Bu nedenle neonatal aritmilerin tanı ve tedavisinde prenatal tanı önemlidir. Fetal yapısal ve fonksiyonel kalp hastalıklarına tanı konulması için iyi bir obstetrik-prenatal izlem ve fetal EKO gerekir.

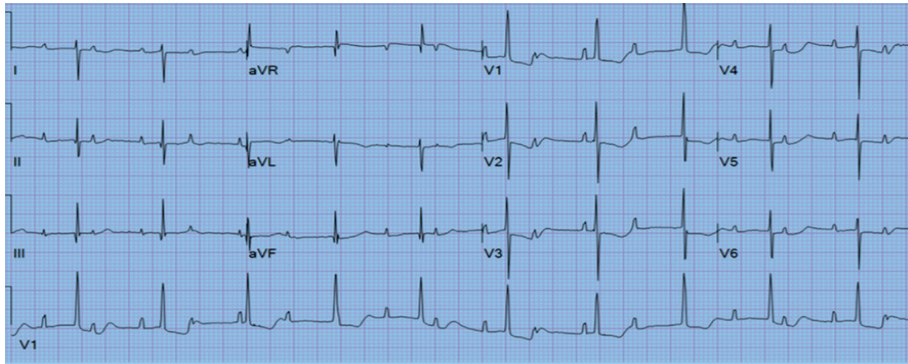
Neonatal aritmiler, taşiaritmiler ve bradiaritmiler olmak üzere iki gruba ayrılır. Fetus ve yenidoğanlarda tüm aritmiler görülebilir. En sık görülen aritmiler, sinüs taşikardisi ve bradikardisi, prematüre atriyal depolarizasyon, supraventriküler taşikardi (SVT) ve daha seyrek olarak da atrial flutter, ventriküler aritmiler ve tam kalp bloğudur.

Fetal bradikardi, fetusun kalp hızının 110/dk'nın altında olmasıdır. İstirahat halindeki bir yenidoğanda kalp hızının 100/dk'nın altında olması da bradikardi olarak tanımlanır. Sinus bradikardisi fizyolojik olmakla birlikte uzamış ve ısrarlı bradikardi ayrıntılı olarak araştırılmalıdır. En sık fetal bradikardi nedenleri sinüs bradikardisi, konjenital AV blok ve fonksiyonel AV bloktur.

Santral sinir sistemi bozuklukları, hipotermi, kafa içi basıncı artışı, anneden bebeğe geçen bazı ilaçlar, fetal distres, ve uzun QT sendromu (*KCNQ1* mutasyonu) gibi birçok neden sinus bradikardisine yol açabilir. Geçici sinüs bradikardisi, anti-Ro/SSA antikoru pozitif olan sistemik lupus eritematozus (SLE) veya diğer konnektif doku hastalıkları olan annelerin bebeklerinde görülebilir. En önemli bradikardi nedeni ise konjenital AV bloktur.

Neonatal taşikardi, kalp hızının >180/dk olması olarak tanımlanır. Taşikardinin kalp dışı nedenleri arasında en önemlileri, doğum sonrası soğuk veya sıcak stresi, ağrılı uyarılar, ilaçlar (adrenalin, teofilin, kafein), hipertermi, şok, hipoksi, anemi, sepsis, PDA, kalp yetmezliği ve hipertiroididir. Taşıaritmiler içinde en sık görüleni atrioventriküler *re-entry* mekanizması ile ortaya çıkan SVT'dir. SVT'si olan bir yenidoğanda ilk 10-20 atımdan sonra R-R mesafesi düzenlidir.

Konjenital AV blok, prenatal, natal ve postnatal dönemlerde bulgu verebilen, 20.000 canlı doğumda bir görülen nadir bir durumdur. Konjenital kalp bloğu sıklıkla gebeliğin 18-24. haftaları arasında tanı alır; birinci, ikinci ve üçüncü derece olabilir. En sık üçüncü derece AV blok görülür.



Şekil 1. Konjenital kalp bloğu, 3. AV blok olan bir hastanın EKG'si görülmektedir.

Konjenital kalp bloğu nedenleri iki ana gruba ayrılır. Vakaların %14-42'sinde anatomik anomaliler gösterilmiştir. Konjenital kalp bloğu olan hastalarda en sık görülen yapısal kalp anomalileri atriyoventriküler septal defekt, sol atriyal izomerizm ve büyük arterlerin transpozisyonu (BAT)'dur. Bu anomaliler, atriyum ve ventrikül arasındaki elektriksel iletimi bozarak AV tam bloğa yol açar. Diğer sebepler ise viral enfeksiyonlar, ilaç kullanımı, miyokardın infiltratif ve iskemik hastalıklarıdır. Etiyolojide ikinci ana grubu oluşturan maternal otoantikor ilişkili AV bloklar ise maternal SLE ve anti-Ro/SSA (*Sjogren syndrome related antigen A*) ve anti-La/SSB (*Sjogren syndrome related antigen B*) antikorlarının transplasental geçişi ile görülür. Bu antikorlar fetal kalpte myokardite neden olur ve iletim dokusu düzeyinde transmembran sinyalizasyonunu bozarak kalsiyum kanal proteinleri ile etkileşirler. Tek başına anti-La/SSA antikor pozitifliği nadir görülür. Tüm konjenital kalp hastalığı olan vakaların <%1'inde tek başına anti-La/SSA antikoru saptanmıştır.

Maternal otoimmün hastalıkların saptanması için kullanılan anti-dsDNA, anti-Smith antikorları SLE, romatoid faktör (RF), romatoid artrit, anti-ribonükleoprotein (RNP) antikorları ise bağ doku hastalıkları tanısını destekler. Bu tetkikler pozitif ise anti-LA ve anti-Ro antikorlarına bakılır. Anti-dsDNA, anti-Sm ve RF ile konjenital kalp bloğu gelişimi arasında ilişki olup olmadığı konusunda çalışma yapılmamıştır. Anti-RNP ile ilgili yapılan çalışmalarda, konjenital kalp bloğu saptanan olgularda anti-RNP pozitifliğine anti-LA ve anti-Ro antikor pozitifliğinin de eşlik ettiği saptanmıştır. Konjenital kalp bloğunun maternal Anti-Ro ve anti-LA antikorlarına ek olarak, maternal "calreticulin", muskarinik asetilkolin reseptörü M1, alfa-fodrin, alfa-enolaz, 5HT-4 reseptörleri ile de ilişkili olduğu yönünde çalışmalar yapılmıştır.

Fetal kalp bloğu tanısı konan gebeliklerin %81'inin canlı doğum ile sonuçlandığı, 34-37 hafta arasında doğumun gerçekleştiği, prematürite oranının %38, sezaryen ile doğum oranının %75 olduğu, kız ve erkek cinsiyet oranının eşit olduğu saptanmıştır.

Konjenital kalp bloğu olan hastalarda kötü prognostik faktörler kalp atım hızının 50/dk'nın altında olması, kalp hızında ani düşüş, fetal kalp hızının düşük olması, dilate kardiyomiopati, endokardiyal fibroelastozis, kapak yetmezliği, erkek cinsiyet, gebelik haftasının 34 haftanın altında olması ve altta yatan immünolojik hastalık varlığıdır. Artmış kardiyotorasik indeks, AV

kapak regürjitasyonu ve aort akım hızının düşük olması da kötü prognostik faktörlerdendir. İlk 3 ay mortalitenin yüksek olduğu saptanmıştır. Yapısal kalp hastalıkları ile birlikte görülen konjenital kalp bloğu, izole tipe oranla hem prenatal hem postnatal dönemde daha kötü prognoza sahiptir.

Geçici veya kalıcı kalp pili (pacemaker) endikasyonları, konjestif kalp yetmezliği gelişmesi ve kalp atım hızının 60/dk'nın altında olmasıdır. Birçok hastanın erken dönemde kalp pili takılmasına karşın prognozunun kötü olması, kalp kasının altta yatan immünolojik hastalığa bağlı etkilenmesine bağlanmaktadır.

Konjenital AV blok tanısı ile izlenen hastalarda kalp hızının 50/dk'nın altında olması, konjenital kalp hastalığı olan hastalarda kalp hızının 70/dk'nın altında olması durumunda kalp pili takılmalıdır.

Konjenital AV blokta diğer ritim bozukluklarından, geçici ve kalıcı sinüs nodu disfonksiyonu, uzun QT sendromu, ventriküler taşikardi ve atriyal flutter görülebilmektedir. Konjenital AV blokta, tipik olarak fetal EKO'da normal atriyal ritm ve hız görülürken, ventrikül hızı atriyumdan bağımsız olarak 40-80/dk saptanır. Mortalitesi %20'dir. Ölümünün %70'i intrauterin dönemde gerçekleşir. İntrauterin dönemde bebeğin ölüm riskini artıran faktörler, hidrops fetalis ve miyokardit gelişmesi, gebelik haftasının ileri olması, annede eşlik eden sistemik skleroz veya SLE hastalığı olması ve maternal anti-La pozitifliğidir. Mortalite, endokardiyal fibroelastozis ya da dilate kardiyomiyopatiden biri eşlik ederse %50'nin üzerine çıkar. Endokardiyal fibroelastozis ve dilate kardiyomiyopati birlikte görülür ise mortalite %100'dür. Sağ kalan bebeklerin çoğunun kalp pili ihtiyacı vardır, bir kısmında ise kardiyomiyopati gelişir.

Bebeği konjenital kalp bloğu tanısı almış bir kadının bir sonraki gebeliğinde de bebekte konjenital kalp bloğu görülme riskinin dokuz kat arttığı; bebekte kalp tutulumu olmaksızın neonatal lupus eritematozus tanısı almış ise sonraki gebelikte bebekte konjenital kalp bloğu görülme riskinin yedi kat arttığı saptanmıştır. Maternal yaş, düşük vitamin D düzeyi ve hipotiroidinin konjenital kalp bloğu gelişimi üzerine olan etkileri ile ilgili olarak devam eden çalışmalar bulunmaktadır.

Neonatal lupus eritematozus, etkilenen anneden transplasental olarak anti-SSA/Ro ve anti-SSB/LA antikörlerinin geçişi nedeniyle ortaya çıkar. Neo-

natal lupus eritematozusun klinik bulguları geçici döküntü, konjenital kalp bloğu, hepatobiliyer disfonksiyon, hepatobiliyer, pulmoner ve nörolojik anomalilerdir. En önemli ve hayati risk oluşturan komplikasyonu konjenital kalp bloğudur. Sıklıkla 18-24. gebelik haftaları arasında tanı konulur. Neonatal lupus eritematozusun kalp dışı semptomları konjenital kalp bloğunun aksine birkaç hafta içerisinde anneden geçen antikorların çocuğun dolaşımından temizlenmesiyle geriler. Eğer annede anti-SSA/RO antikor pozitif ise fetusta konjenital kalp bloğu görülme riski %1-2'dir. Anti-SSA antikoruna anneden geçen anti-SSB/LA antikor pozitifliği de eklenirse, konjenital kalp bloğu görülme riski %5'e yükselir. Konjenital kalp bloğu olan bebeği olan annenin ikinci bebeğinde konjenital kalp bloğu görülme riski %5-17 iken sonraki çocuklarda görülme riski %50'ye yükselir.

Aslında SLE antikorları (anti-SSA/LA ve anti-SSB/Ro) pozitif olan annelerin yarısının asemptomatik olduğu, bebeğine konjenital kalp bloğu tanısı konulduktan sonra SLE tanısı aldığı gösterilmiştir. Gebeliğin ikinci trimesterinin sonlarına doğru fetusta konjenital kalp bloğu saptanması durumunda, maternal antikor pozitifliği oranının %85 olduğu belirlenmiştir. Bu nedenle tesadüfi olarak fetal bradikardi saptandığında maternal anti-SSA ve anti-SSB antikorlarının araştırılması önerilmektedir. Anti-SSA ve anti-SSB antikorları fetal kardiyositlere bağlanarak inflamatuvar reaksiyona ve kalbin iletim sisteminin fibrozisine yol açarlar. Diğer mekanizmalar ise bu antikorların L tipi kalsiyum kanallarının *down regülasyonuna* neden olduğu, anti-SSA/SSB antikorlarının direkt aritmojenik etkili olduğu düşünülmektedir. Tüm bu mekanizmalar sonuçta kalbin iletim sisteminde miyokardit, hemoraji, kalsifikasyon ve nekroza neden olarak değişken derecelerde kalp bloğuna, miyokardiyal disfonksiyona ve endokardiyal fibroelastozise neden olurlar. Bu antikorların konjenital kalp bloğu patogeneğinde rol oynadığı, ancak tek başına etken olmadığı, konjenital kalp bloğunun gelişiminde çevresel ve genetik faktörlerin de katkıda bulunduğu saptanmıştır.

Primer Sjögren sendromu da izole konjenital kalp bloğu ile ilişkili olabilir. Patolojik olay antikorların neonatal miyokardın M1 subtipindeki muskarinik asetilkolin reseptörlerini aktive etmesi ile gelişir. Her iki hastalıkta da etkilenmenin şiddetine bağlı olarak intrauterin dönemde hidrops fetalis gelişebilir ve bebek ölebilir. Bu antikorların pozitif olduğu gebelerde, gebeliğin 16.

haftasından başlayarak en az iki haftada bir seri obstetrik ultrasonografi ve fetal EKO ile izlem önerilmektedir. Prenatal dönemde maternal sempatomimetik, dijital ve salbutamol tedavileri denenmiştir; ancak başarı elde edilememiştir. Bu tedavi verilen hastalarda halen postnatal dönemde %60'ın üzerinde kalp pili ihtiyacı ortaya çıktığı gösterilmiştir. Yapılan bir çalışmada, neonatal aritmi öyküsü olan iki hastada prenatal öyküde maternal otoantikörler ile ilişkili SLE ve Sjögren sendromu olduğu ve iki hastanın da prenatal dönemde tanı aldığı saptanmıştır. Tüm AV bloğu olan hastalara epikardiyal kalp pili implantasyonu yapılmıştır.

Konjenital kalp bloğu olan hastalarda en önemli komplikasyonlardan biri kapak disfonksiyonudur. Konjenital kalp bloğu olan hastaların %1,6'sında kapak yetmezliği saptanmıştır. Papiller kasta yamalı ekojenite görünümü 19-22. haftalarda saptanabilir. Ciddi kapak yetmezliği prenatal ya da postnatal gelişebilir. En erken prenatal 34. haftada, en geç postnatal 26. haftada gelişebileceği gösterilmiştir.

Konjenital kalp bloğu tedavisinde intrauterin dönemde sempatomimetik ilaçlar, plazmaferoz, kortikosteroid, intravenöz immunglobulin, digoksin, diüretik ilaçlar kullanılır. Gebelikte fetüste AV blok tespit edilen annelere hamilelik döneminde deksametazon/betametazon ve/veya IVIG tedavisi başlanmalıdır. Maternal deksametazon, tanı konulduğu andan itibaren, 2 hafta boyunca 8 mg/gün, 28. haftaya kadar 4 mg/gün, doğuma kadar 2 mg/gün verilmesi önerilir. Maternal IVIG tedavisi ise fetal endokardiyal fibroelastozis ve ventrikül disfonksiyonu saptandığında 1 g/kg 2 haftada bir verilmelidir. Fetusun ventriküler hızı 55/dk'nın altında saptanırsa maternal sempatomimetik tedavi başlanmalıdır. Hamilelik döneminde, fetusta perikardiyal efüzyon, asit, ventriküler ektopi, ventriküler ejeksiyon süresinin kısılması, AV kapak yetmezliği gelişir ise doğum yaptırılmalı, doğum sonrası en kısa sürede kalp pili takılmalı ve agresif medikal tedaviye başlanmalıdır. Yapılan çalışmalarda hastaların hemen hemen hepsinin ilk yıl içinde, hastaların 2/3'ünün ise doğumdan sonraki on gün içerisinde kalp piline gereksinim gösterdikleri belirlenmiştir.

Konjenital kalp bloğu olan bebeklerin anneleri otoimmün hastalıklar açısından tarandığında, maternal otoimmün hastalığı olanların %50'sinin asempomatik anti-Ro ve anti-LA antikor taşıyıcısı olduğu, geriye kalan annelerin

sistemik skleroz, SLE ve romatoid artrit tanıları olduğu saptanmıştır. Otoimmün hastalığı olan doğurganlık dönemindeki kadınların anti-Ro ve anti-LA düzeylerine gebelikten 6 ay önce bakılması gerekmektedir. Konjenital kalp bloğu olmaksızın endokardiyal fibroelastozis ve kapak yetmezliği mevcut ise anti-LA ve anti-Ro bakılması gerekmektedir.

1993 ve 2002 yılları arasında Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde neonatal aritmi tanısı alan 26 bebeğin demografik ve klinik özelliklerinin araştırıldığı bir çalışmada yenidoğan yoğun bakım ünitesinde neonatal aritmi insidansının %0,07 olduğu saptanmıştır. Neonatal aritmi ile izlenen hastalarda en sık sinüs bradikardisi (9 hasta, %38,5), daha sonra SVT (8 hasta, %30,8), ve tam AV blok (4 hasta, %15,4) belirlenmiştir. Neonatal aritmilerin %23,1'inde aritmi yanında yapısal konjenital kalp hastalıklarının da eşlik ettiği görülmüştür. Sinüs bradikardisi olan hastaların dördünde respiratuvar ve metabolik sorunlar belirlenmiş ve üç hasta ağır respiratuvar distres sendromu, BAT ve ventriküler miyokardiyal nonkompaksiyon nedeniyle kaybedilmiştir. Çalışmada fetal aritmi tanısı alan 12 hasta (%46), fizik muayene ve kardiyak monitorizasyon ile 13 hasta (%50) saptanmıştır. SVT tanısı alan hastaların %75'ine prenatal tanı ile maternal dijital tedavisi başlanmıştır. SVT tanısı alan tüm hastalara ilk aşamada intravenöz adenozin tedavisi verilmiş, bir vakada üç doza rağmen yanıt alınamaması nedeniyle elektriksel kardiyoversiyon yapılmıştır. Tüm hastalar digoksin ile taburcu edilmiştir.

“NON- COMPACTION” KARDİYOMİYOPATİ

Non-compaction kardiyomiyopati nadir görülen yapısal bir kalp kası hastalığıdır. Fetal gelişim esnasında intrauterin miyokardiyal *compaction* duraklamasına bağlıdır. Bunun sonucunda miyokard iki tabakadan oluşur. İki miyokard tabakası arasında ventriküler kavite oluşur. Ventriküler kavitenin içerisinde oluşan intratrabeküler girintiler aracılığıyla bu kavite ventrikülden gelen kan ile dolar. Kavitenin genişliği ve ventrikül içerisinde gelen kanın miktarına bağlı olmakla birlikte kalp yetmezliği gelişebilir. Nedeni tam olarak aydınlatılmamakla birlikte, miyokardiyal iskeminin embriyonik sinuzoidlerin gelişimini duraklattığı, bu durumun da intratrabeküler boşluk oluşumuna yol açması nedeniyle geliştiği düşünülmektedir. Asemptomatik vakalardan

konjestif kalp yetmezliği bulgularına kadar çeşitli klinik bulgular görülebilir,. Tanı, EKO, PET-CT ile koroner akım azalması ve ventrikül duvarının hareket anomalilerinin görülmesi ile konur. Sporadik ya da genetik olarak görülebilir. *Non-compactio*n kardiyomiyopatide, Barth sendromundan sorumlu olan G4.5 geni, familial *non-compactio*n kardiyomiyopatide ve konjenital kalp hastalığında gösterilen distrobrevin alfa, sitoskeletal protein ve transkripsiyonunu kodlayan gendeki P121L mutasyonu, CYPHER/ZASP mutasyonu, 11p15 mutasyonu, E101K mutasyonu gösterilmiştir.

*Non-compactio*n kardiyomiyopatinin EKO ile tanısında sıklıkla Jenni kriterleri kullanılır:

- Eşlik eden kardiyak anomalilerin olmaması
- Sol ventrikül miyokardının iki tabaka şeklinde segmental kalınlaşması, ince epikardiyal tabaka, trabekülasyon ve derin girintiler içeren kalın endokardiyal tabaka görülmesi, sistol sonunda *non-compactio*n/ *compactio*n miyokard oranının $> 2:1$ olması
- Renkli Doppler ile intratrabeküler girintilerin içine kanın akışının gösterilmesi.

*Non-compactio*n kardiyomiyopatinin komplikasyonları tromboembolizm, aritmi ve ilerleyici kalp yetmezliğidir. Ejeksiyon fraksiyonu $<40\%$, daha önce tromboembolizm ya da atriyal fibrilasyon öyküsü var ise profilaktik antikoagülan tedavi önerilmektedir. Normal sistolik fonksiyonu olan hastalara ise profilaktik aspirin önerilmemektedir. *Non-compactio*n kardiyomiyopatisi olan hastalarda ventriküler aritmi, ani ölüm riski olması nedeniyle yıllık ambulatuvar EKG çekilmesi önerilmektedir.

Pediyatrik Kardiyomiyopati tanısı olan hastaların %5'inin nedeni metabolik hastalıklardır. Yağ asidi oksidasyon defektleri, organik asidemiler, aminoasidopatiler, glikojen depo hastalıkları ve konjenital glikozilasyon defektleri kardiyomiyopatiye neden olabilir.

Neonatal lupus eritematozusta iletim defekti olmadan izole endokardiyal fibroelastozis ve kardiyomiyopati görülebilir. SLE'li anne bebeklerinde kardi-

yomiyopati ve endokardiyal fibroelastozis gelişim zamanı araya giren viral enfeksiyon ya da altta yatan metabolik hastalıklara bağlı değişebilir .

ENDOKARDİYAL FİBROELASTOZİS

Endokardiyal fibroelastozis nadir görülen, miyokard fibrozisidir, son dönem kalp yetmezliği ve ölüme kadar ilerleyebilir. Prenatal EKO bulgusu, fetal kalbin endokardiyal yüzeyinde yamalı ekojenitelerin görülmesidir. Konjenital kalp bloğu olan hastaların %7'sinde endokardiyal fibroelastozis görülür. Konjenital kalp bloğu olup annesinde Anti-Ro pozitifliği olan bebeklere her zaman eşlik etmez.

Endokardiyal fibroelastoziste mortalite %50'dir. Kardiyomiyopati ile birlikte ise mortalitenin %100'e kadar yükseldiği saptanmıştır. *Non-compaction* kardiyomiyopati ve endokardiyal fibroelastozis tedavisinde IVIG tedavisinin etkili olmadığı gösterilmiştir.

Kaynaklar

1. Brucato A, Cimaz R, Stramba-Badiale M. Neonatal lupus. Clin Rev Allergy Immunol 2002; 23: 279-299.
2. Buyon J, Hiebert R, Copel J, et al. Autoimmune-Associated Congenital Heart Block: Demographics, Mortality, Morbidity and Recurrence Rates Obtained From a National Neonatal Lupus Registry. JACC 1998; 31: 1658-1666
3. Canpolat E, Korkmaz A, Yurdakök M ve ark. Neonatal aritmiler; yenidoğan yoğun bakım ünitesinde on yıllık deneyim. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2002; 46: 187-194
4. Cox G. Diagnostic Approaches to Pediatric Cardiomyopathy of Metabolic Genetic Etiologies and Their Relation to Therapy. Prog Pediatr Cardiol 2007; 24: 15-25.
5. Eronen M, Siren M, Ekblad H, et al. Short and Long Term Outcome of Children with Congenital Complete Heart Block Diagnosed in Utero or as a Newborn. Pediatrics 2000; 106: 86-94.
6. Izmirly P, Buyon , Saxena A. Neonatal Lupus: Advances in Understanding Pathogenesis and Identifying Treatments of Cardiac Disease. Curr Opin Rheumatol 2012; 24: 466-472.
7. Jaeggi E, Öhman A. Fetal and Neonatal Arrhythmias. Clin Perinatol 2016; 43: 99-112.
8. Rosa L, Salemi V, Alexandre L, Mady C. Noncompaction Cardiomyopathy-a current review. Arq Bras Cardiol 2011; 97: 13-19.
9. Semizel E, Bostan Ö, Çil E. Konjenital Tam Atriyoventriküler Bloklü Hastalarımızın Özellikleri. J Curr Pediatr 2007; 5: 47-51.

10. Villain E. Indications for Pacing in Patients with Congenital Heart Disease. *Pace* 2008;1:17-21.
11. Yıldırım A, Tunaodlu F, Karaadaç A. Neonatal Congenital Heart Block, *Indian Pediatrics*. 2013; 50: 483-4
12. Zeron P, Izmirly P, Casals M, Buyon J, Khamastha M. The Clinical Spectrum of Autoimmune Congenital Heart Block. *Nat Rev Rheumatol* 2015; 11: 301-312.
13. Zeron P, Izmirly P, Casals M, Buyon J, Khamastha M. Autoimmune congenital heart block: complex and unusual situations. *Lupus* 2016; 25: 116-128.

KRONİK İSHAL

Yalçın MİRZEYEV*, Hülya DEMİR, Şafak GÜÇER*****

Otuz günlükken başlayan emzirmeyle ilişkisiz, günde on beş-yirmi kez olan kusma ve günde 7-8 kez olan sulu, mukuslu, kansız ishal yakınmaları ile başvurduğu bir merkezde ağır dehidrate olarak değerlendirilip yoğun bakım ünitesine yatırılan, ateşi olmayan, intravenöz sıvı tedavisi ve sepsis ekarte edilemeyerek intravenöz antibiyotik tedavisi başlanan yalnız anne sütü ile beslenen 2 aylık hastanın beslenmesine hidrolize proteinli mama ile devam edildiği, bu değişiklik sonrasında kusmasının kesildiği, ishalinin belirgin azaldığı, intravenöz sıvı tedavisinin kesildiği, yeterli oral alım sağlandıktan ve iyi düzeyde kilo alımı gerçekleştikten sonra yatışının on beşinci gününde kronik ishal etiyolojisinin araştırılması için üçüncü basamak bir hastaneye ayaktan başvurusu önerilerek taburcu edildiği, taburculuktan 1 gün sonra ishal sayısında artış olması üzerine aynı merkeze götürüldüğü, yatırılarak enteral beslenmenin kesildiği, intravenöz sıvı tedavisi başlandı, izlemde ishal sıklığında değişiklik gözlenmediği, dışkı aerob kültürü, dışkıda rotavirus ve adenovirus antijeni, Gruber-Widal testi ve kan salmonella serolojisi değerlendirmeleri ile özgül bir etken tanımlanamadığı, kan aerob kültüründe üreme saptanmadığı, dokuz günlük yatışı boyunca ishal yakınmasında değişiklik gözlenmediği, ileri tetkik ve tedavi amacıyla elli beş günlükken hastanemize sevk edildiği, kronik ishal ve malnütrisyon tanıları ile hastanemize kabul edildiği öğrenildi.

İlk fizik muayenede genel durumu orta, kaşektik, dehidrate ve soluk görünümdeydi. Vücut sıcaklığı 36,9 °C, nabız 160 /dk ve ritmik, kan basıncı 90/50

* 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 Gastroenterolojisi Bilim Dalı

***Pediatri Profesörü, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Patolojisi Bölümü

mmHg, solunum sayısı 40 /dk, vücut ağırlığı 3400 g (<3 p), baş çevresi 36 cm (3-10 p). Cilt turgor-tonusu azalmış soluk, cilt ve mukozalar kuru, cilt altı yağ dokusu belirgin azalmıştı. Ön fontanel çöküktü. Karın distansiyonu mevcuttu. Hepatosplenomegali yoktu. Aksiyel ve trunkal hipotoni vardı, derin tendon refleksi patellada bilateral hipoaktif alınıyordu. Diğer sistem muayeneleri doğaldı.

Aralarında üçüncü derece kuzen evliliği olan sağlıklı baba ve sağlıklı annenin beşinci gebeliğinden doğan beşinci çocuğu olarak, kırk bir haftalık gebelik sonunda normal vajinal yol ile 3840 gr doğan hastanın dokuz ve on bir yaşlarında sağlıklı iki kız kardeşi olduğu, annesinin ikinci gebeliğinden doğan bir erkek kardeşinin 4 aylıkken, dördüncü gebeliğinden doğan bir erkek kardeşinin ise 8 aylıkken aynı dönemde başlayan ve sebebi belirlenemeyen kronik ishal nedeniyle kaybedildiği öğrenildi.

Günde sekiz dokuz kez yüksek hacimli, bol sulu, mukuslu ishal ve metabolik asidoz saptanan hastaya intravenöz sıvı tedavisi verildi, yatışının ikinci gününde santral venöz kateter takıldı, oral alımı kesildi, total parenteral nütrisyon başlandı. Hastanın Hb 11,1/8,1 g/dl, Hkt % 34,2/24,9, BK 22.800/24.700 /mm³, trombosit 860.000/24.000 /mm³, pH 7,31, pCO₂ 32,8 mmHg, cHCO₃ 16,6 mmol/l, kreatinin 0,4 mg/dl bulundu, elektrolit dengesizliği yoktu. Hi-poalbuminemi ve hipogammaglobulinemi saptanan hastanın oral alımı kesildikten sonra ishal sıklığında azalma görüldü. Gereklikçe albümin replasmanı yapıldı. Yatışının dördüncü gününde ateşi olması üzerine seftriakson ve vankomisin tedavileri başlandı, ateşi devam eden hasta için yatışının beşinci gününde mikrobiyoloji laboratuvarı kan kültüründen ciddi düzeyde gram negatif basil sinyali alındığı uyarısında bulundu, antibiyotik tedavisi meropenem, siprofloksasin, vankomisin ve flukonazol şeklinde düzenlendi. Intravenöz immünglobulin tedavisi verildi. Kapiller geri dolumu uzayan ve çevreye ilgisi azalan hastaya pozitif inotrop tedavisi başlandı. Solunum sıkıntısı gelişti, entübe edilerek mekanik ventilatöre bağlandı, dissemine intravasküler koagülasyon ve pansitopeni geliştiği görüldü, gereksinimi oldukça kan ürünü transfüzyonları verildi. Yatışının beşinci gününde diüretik yanıtı olmayan hasta anürik oldu, periton diyalizine başlandı. Yatışının altıncı günü hipotansif olan, pulmoner kanaması başlayan hasta arrest oldu, kardiyopulmoner resusitasyona yanıt vermeyerek eksitus kabul edildi.

PATOLOJİK BULGULAR

Vakaya aileden onam alınarak tam otopsi yapılmıştır. Dış muayenesinde yaygın ödem mevcuttur. Akciğerler, adrenaller, mide mukozası, kafa tabanı ve testiste kanama bulguları dikkati çekmiştir. (Resim 1) Karaciğer ve dalak büyüklüğü saptanmıştır. Kardiyovasküler sistem incelemesinde epikardiyal pteşi ve patent duktus arteriozus mevcuttur.

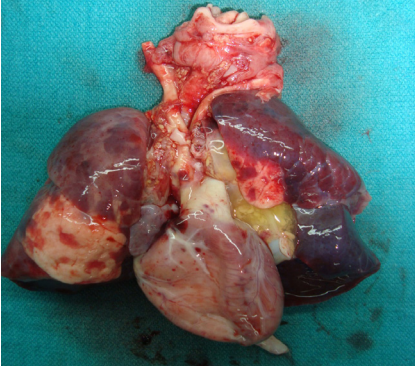
Işık mikroskopik incelemede akciğerlerde yer yer atelektazi ve amfizem alanları izlenmiştir. Sol akciğerde daha belirgin olmak üzere iki akciğerde de kanama vardır. Bronş lümenlerinin bazılarında kanlı sekresyon mevcuttur. Bazı arterlerin ve arteriollerin lümeninde fibrin trombozu, nekroz, endotel ödemi dikkati çekmiştir (Resim 2). Alveollerin bir kısmında nekroz ve lümenlerinde ödem sıvısı mevcuttur. Yer yer hyalen membranlar oluşmuştur. Kalpte kayda değer patolojik bulgu yoktur.

Gastrointestinal sistemin mikroskopik incelenmesinde, duodenumda villuslar yer yer lümene dökülmüştür ve submukoza ödemlidir. Bazı alanlarda villuslarda küntleşme mevcut olup villus boylarında kısalma izlenmiştir. PAS Diastaz boyası ile sitoplazmada apikalde yer yer kalın bantlar şeklinde boyanma vardır (Resim 3). CD10 ve CEA boyaları ile duodenum epiteli apikalinde yer yer kalın bant şeklinde boyanma saptanmıştır (Resim 4).

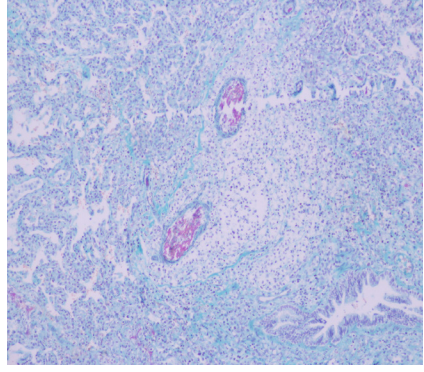
Elektron mikroskopik incelemede mikrovillusların boylarında kısalma, sayıca azalma veya silinme, silinme olan bölgelerde sitoplazmanın apikalinde tipik mikrovillus inklüzyonuna ait görüntüler saptanmıştır (Resim 5,6). Sitoplazmada, mikrovillus inklüzyonlarının etrafında içi boş vakuoler ve kristalleri silinmiş mitokondriler izlenmiştir.

Karaciğerin mikroskopik incelenmesinde genel yapısı korunmakla beraber, periportal yerleşen hepatositlerde demir birikimi ve iri vakuollü yağlanma mevcuttur. Adrenaller ve testis çevresinde taze kanama saptanmıştır.

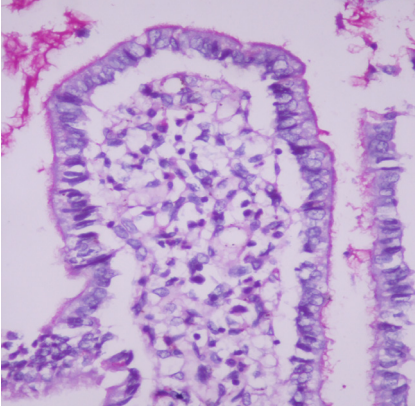
Vakada bu bulgular ile birlikte benzer kardeş ölümü öyküsü de göz önünde bulundurularak son patolojik tanı mikrovillus inklüzyon hastalığıdır. Hasta, kronik ishalin neden olduğu enfeksiyon ve komplikasyonları ile kaybedilmiştir.



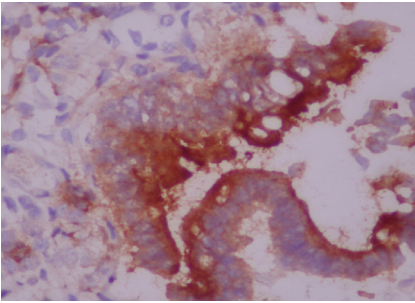
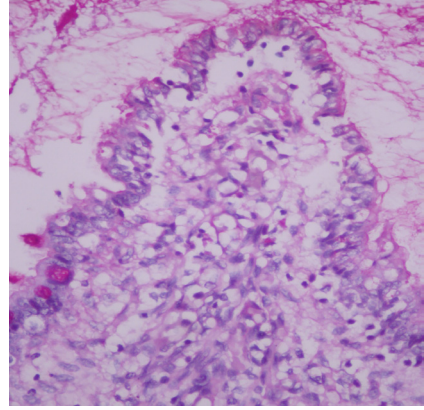
Resim 1. Akciğerlerde kanamaya bağlı bordo renk değişikliği.



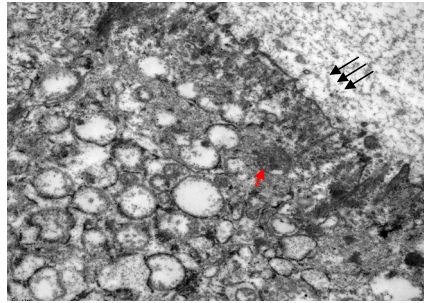
Resim 2. Pulmoner arter lümeninde fibrin trombozu ve nekroz (ok). Fibrinx200.



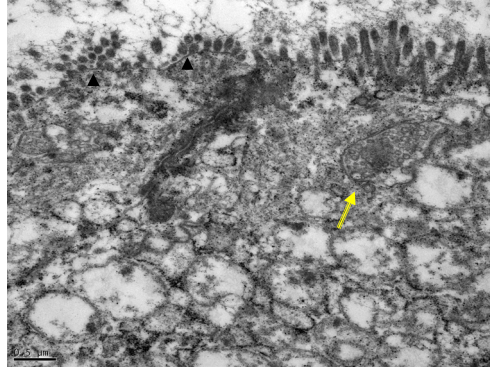
Resim 3. PAS-Diastaz ile duodenum mukozasında apikalde normal lineer boyanma(A), vakamızda sitoplazma içine doğru uzanan boyanma (B)x400



Resim 4. CEA ile villus epiteli apikalinde sitoplazmik boyanma.x400



Resim 5. Elektron mikroskopi (dudenum). Enterositin apikalinde mikrovillusların sayısında ve boyunda belirgin azalma (3lü ok) ve bir mikrovillüs inklüzyonu (kırmızı ok) x400



Resim 6. Elektron mikroskopi (duodenum). Enterositin apikalinde mikrovillusların boylarında kısalma, sayılarında azalma ve bir mikrovillüs inklüzyonu (ok) x400

KRONİK İSHAL

Dünya Sağlık Örgütü ishali, 24 saatte 3 veya daha fazla yumuşak, sulu dışkılama veya sadece anne sütü ile beslenen bebeklerde her zamankinden daha sık sulu dışkılamaolarak tanımlar. Sağlıklı çocuklar günde 5-10 gr/kg, erişkinler ise 100-200 gr/gün dışkı yaparlar. Bebek ve çocuklarda dışkı miktarı >10 gr/kg/gün, adolesanlarda >200 gr/gün olduğunda ishal olarak kabul edilir. Sıklıkla yedi günün altında devam etse de, on dört günden kısa süren ishal akut ishal, daha uzun süren ishal ise kronik veya persistan ishal olarak adlandırılır. Beş yaşın altındaki çocukların ortalama 3,2/yıl ishal oldukları bildirilmiştir. Avrupa’da 3 yaş altındaki çocuklarda ishal insidansı yılda çocuk başına 0,5-1,9 iken, gelişmekte olan ülkelerde çok daha yüksek oranda görülür. İshal pediatrik mortalite ve morbiditenin en önemli nedenlerinden biri olmaya devam etmektedir. Beş yaş altı çocuk ölümlerinin %68’i enfeksiyon hastalıklarından dolayı olmakta, enfeksiyona bağlı ölüm nedenleri arasında pnömoni (%18) ve ishal (%15) ilk iki sırayı almaktadır. Kronik ishal sıklığı tüm dünyada yaklaşık %3-20’dir ve 6-24 ay arasında kız/erkek oranı 1,2-2,6:1’dir.

Etiyopatogenez

İshal patofizyolojisinde değişik mekanizmalar rol alsa da, tüm ishallerin temel nedeni, bağırsak lümenindeki sıvının yetersiz Emilimi veya bağırsak lümenine

sıvının aşırı salgılanmasıdır. İnce ve kalın bağırsaklardan oral alım ve gastrointestinal salgılar ile toplam 280-300 ml/kg/gün sıvı geçer ve bu miktarın yalnız 5-10 ml/kg/gün kadarı dışkı ile atılır. İshal, sekretuar ve ozmotik mekanizmalar ile oluşabilir.

Sekretuar ishalde, bakteriyel toksinler, hormonlar (vazoaktif intestinal peptid, gastrin, sekretin) veya safra asitlerinin etkisiyle cAMP ve cGMP aktivasyonu olur ve kript hücrelerinden aktif Cl salgılanır, sodyum klorür transportu engellenir ve elektrolit salgısında artış ve emiliminde azalma olur. *V.cholerae*, *S. aureus*, *B.cereus* ve enterohemorajik *E. Coli*'nin enterotoksinlerinin neden olduğu ishaller, diyareye neden olan adacık hücre tümörleri, safra tuzları enteropatisi sekretuar ishale örnek olarak gösterilebilir. Sekretuar ishal oral alımın kesilmesiyle durmaz.

Bir diğer mekanizma ise ozmotik ishaldir. Emilim bozukluğuna bağlı intralümenal ozmotik yükün artması sonucu lümene su çekilir ve ishal oluşur. Glukoz-galaktoz malabsorbsiyonu, disakkaridaz eksikliği gibi karbonhidrat emilim bozuklukları, ozmotik ishale örnek gösterilebilir. Ozmotik ishal enteral alımın kesilmesiyle durur, dışkı pH'sı düşüktür ve redüktan madde pozitifdir.

Çocuklarda dışkıda yaklaşık 20-25 mEq/L sodyum, 50-74 mEq/L potasyum ve 20-25 mEq/L klor vardır. Hastaya önce idrar poşeti bağlanıp, bezi ters çevrilerek, bez dışkının sıvı kısmını emmeden önce örnek alınarak, biyokimyasal özellikleri değerlendirilmeli, ozmotik ve sekretuar ishal ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Dışkı elektrolitleri bakıldıktan sonra ozmotik açık hesaplanarak [ozmotik fark= $290-2 \times (\text{Na} + \text{K})$] ishalin özelliği belirlenmelidir. Bu fark >135 mosm/kg olursa ozmotik ishal, <50 mosm/kg olursa sekretuar ishal, 50-135 mosm/kg arasında olursa miks tipte ishal düşünülür.

Üçüncü mekanizma, mukozal hasar varlığıdır. Bu grupta enfeksiyonlar: bakteriler (enteropatojenik *E. coli*), virusler (rotavirus, Norwalk virusü, HIV), parazitler (*Giardia*, *Cryptosporidium*, *Isospora*, *Ascaris*, *Trichinella*), mikst organizmalar (intestinal bakteriyel aşırı çoğalma); sitostatik (anti-kanserojen) ajanlar: kemoterapötikler (mukozit), radyoterapi (akut-kronik radyasyon enterokoliti); hipersensitivite reaksiyonları: nematod enfestasyonları, gıda alerjisi; idiyopatik-immunolojik: mikroskopik (lenfositik) ve kollajenöz kolit, Graft-versus-host hastalığı gibi nedenler sayılabilir.

Tablo I.

Dışkı laboratuvar bulgularına göre ishalin patofizyolojik sınıflaması		
Dışkı özellikleri	İshal tipi	
	Ozmotik	Sekretuar
Ozmotik fark	>135 mOzm/kg	<50 mOzm/kg
pH	<5	>6.0
Oral beslenmenin kesilmesine yanıt	İshal durur	İshal devam eder
Na + konsantrasyonu	<70 mEq/L	>70 mEq/L
Redükten madde	Pozitif	Negatif
Hacim	<200 ml/24 saat	>200 ml/24 saat

Dördüncü mekanizma ise motilite bozukluğudur. İntestinal motilitenin artmış olması, bağırsak içeriğinin lümende hızlı ilerlemesine ve epitel emilim yüzeyiyle barsak içeriğinin temas süresinin kısalmasına yol açarak ishal oluşturur. İntestinal motilitenin çok yavaş olması ise ince bağırsaklarda aşırı bakteriyel çoğalmaya yol açarak ishale neden olur. İrritabl barsak sendromu, karsinoid sendrom, post gastrektomi, post vagotomi sendromları, diyabetik nöropati, hipertiroidi (tirotoksikoz), ileoçekal rezeksiyon, enfeksiyonlar, kör lup sendromu, skleroderma, idyopatik psödoobstrüksiyon motilite bozukluğuna bağlı ishal nedenleri arasında sayılabilecek hastalıklardır.

Kronik ishal olan her hastadan ayrıntılı öykü alınmalı ve fizik muayene yapılmalıdır. Öyküde hastanın yaşı, eşlik eden hastalıkları, risk faktörleri, malnütrisyon ve gelişme geriliği, ailede akrabalık, kardeş ölümü öyküsü, diyet alışkanlığı, ishalin ne zaman başladığı, ne zamandır devam ettiği, sürekliliği, dışkının özelliği sorgulanmalıdır. Kronik ishal düşündürecek klinik bulgular ile başvurabilecekleri için, her hastada anal inkontinans ve enkoprezis dışlanmalıdır. Okul çağındaki çocuklarda daha sık görülen kabızlık ve aşırı dışkı birikimi, enkoprezis ve taşma ishaline neden olabilir, bu durum kronik ishal ayırıcı tanısında akılda tutulması gereken bir diğer durumdur. İshalden farklı olarak enkopreziste tuvalete gitme hissi olmaz. Özellikle adolesan hastalarda *Munchausen-by-proxy* Sendromu da düşünülerek laksatif kullanımı sorgulanmalı, şüpheli vakalarda gerekirse dışkıda fenolfitalein, magnezyum sülfat ve fosfat düzeyleri bakılmalıdır. Hastalarda ishale eşlik eden perioral ve perianaldermatit (kuru, egzamatöz plaklar) varsa akro dermatitis enteropatika; lenfödem varsa intestinal lenfanjiyektazi; atopi varlığında besin alerjileri; artrit,

eritema nodozum, piyoderma gangrenozum, ağızda aftöz lezyon varsa inflamatuvar bağırsak hastalığı; tekrarlayan akciğer enfeksiyonu ve rektal prolapsus varsa kistik fibrozis; ağır sistemik enfeksiyon varsa immün yetmezlikler düşünülmelidir. Semptomlar, yenidoğan döneminde başlamışsa, kistik fibrozis ve inek sütü alerjisi; un mamullerinin alımı ardından başlamışsa çölyak hastalığı; süt çocukluğu döneminde başlamışsa kronik *non-spesifik* ishal, postenterit sendromu, kistik fibrozis, besin alerjileri; adölesan döneminde başlamışsa inflamatuvar bağırsak hastalığı daha olasıdır.

Özellikle hayatın ilk günlerinden dirençli ishal görülen hastalarda, süt çocuğunun inatçı diyaresi ön planda düşünülmelidir.

Süt çocuğunun inatçı (*intractable*) diyaresi: İlk kez Avery tarafından 1968 yılında tanımlanmıştır. Genellikle ilk 24 ayda görülen, en az üç dışkı kültüründe üreme saptanmayan, iki haftadan uzun süren ishaldir. Bu hastalarda ishal tedaviye dirençlidir ve parenteral beslenme uygulamasına rağmen şiddetli ishal devam eder. Dirençli ishal, villüs atrofisi olmayan (konjenital transport defektleri, safra asit malabsorbsiyonu, konjenital glukoz-galaktoz malabsorbsiyonu) ve bağırsak epitelinde konjenital yapısal veya işlevsel bozuklukların bulunduğu villüs atrofisi ile giden (mikrovillüs inklüzyon hastalığı, otoimmün enteropatiler, tufting (püsküllü) enteropati) hastalıkları kapsar.

Mikro villüs inklüzyon hastalığı (Davidson hastalığı, konjenital mikrovillüs atrofisi): Hastalık ince bağırsağın epitel hücrelerinde apikal mikrovillüslerin konjenital eksikliğinden kaynaklanır. Gebelik süresince ve doğumda genellikle sorun yoktur. Yaşamın ilk günlerinde başlayan 150-300 cc/kg/gün'e varan şiddetli bol sulu ishal, eşlik eden abdominal distansiyon, %50-70'e varan kilo kaybı görülür. Hastalığın yaşamın ilk günlerinde belirti veren ve ağır seyreden erken başlangıçlı; 2-3 aylıkken belirti veren kısmen daha hafif seyreden geç başlangıçlı tipleri vardır. Belirtiler, genellikle erken neonatal dönemde pik yapar. İnce bağırsak biyopsisi hastalığın tanısında altın standarttır. Kript hiperplazisinin ve inflamasyonunun eşlik etmediği villüs atrofisi görülür. CD10 (doğal membran ilişkili peptidaz) immün-boyama tekniği ile immatür enterositlerin üst kriptlerinin sitoplazmasında periyodik asit Schiff (PAS) pozitif granül birikimi görülür. Hastalık otozomal resesif geçişlidir, *MYO5B* mutasyonu vardır ve prenatal tanı mümkündür. Nadir görülen bir hastalık olmasına karşın çok yüksek mortalite oranına sahiptir ve tek kesin kür sağlayan tedavi yöntemi bağırsak transplantasyonudur.

Otoimmün Enteropati

Süt çocuğu döneminde başlayan ağır ishal ile bulgu verir. Lamina propria da total villöz atrofi ve belirgin lenfoid hücre infiltrasyonu vardır. Bu hastalarda ishal izole veya Immün disregülasyon, Poliendokrinopati and Enteropati, X-linked sendromunun (IPEX) bir parçası olarak, diabetes mellitus ile birlikte ortaya çıkabilir. IPEX sendromu, yaşamın ilk aylarında başlayan sistemik otoimmün bir hastalık olup, kronik diyare, ekzematöz dermatit ve endokrinopati ile karakterizedir. Otoimmün nedeni diğer klinik bulgular ise *Combs* pozitif hemolitik anemi, otoimmün trombositopeni, nötropeni ve tübüler nefropatidir. X'e bağlı geçiş gösterir ve *FOXP3* geni hastalıktan sorumludur.

Tufting Enteropati (İntestinal Epitelyal Displazi)

Süt çocuğu döneminde sekretuar ishal ile başlar. Kronik artrit ve konjunktival erozyonlar klinik tabloya eşlik edebilir. Hastalığın nedeni bağırsak epitelindeki hücre displazisidir. Lamina propria da mononükleer hücre infiltrasyonu olmadan kript hiperplazisinin eşlik ettiği villüs atrofisi olur. Apikal sitoplazmada *tuft* (püskül) hücreler görülür. İkinci kromozomda (2p21) bulunan *Ep-CAM* (epithelial cell adhesion molecule) geninde ve 19. kromozomda bulunan *SPINT2* genindeki mutasyonların bu hastalıkla ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Besin reaksiyonuna bağlı kronik ishal, iki yaş altı çocuklarda sık görülen bir diğer ishal nedenidir. Bu reaksiyonlar immün aracılı ise alerji, immün reaksiyon söz konusu değilse intolerans olarak tanımlanır. Bebeklik çağında en sık inek sütü protein alerjisi görülür. Çocukluk çağındaki sıklığı % 1-7'dir. Bu çocukların yaklaşık %50'sinde soya proteini alerjisi de vardır. Gluten, yumurta proteini, deniz ürünleri, fıstık diğer sık alerji oluşturan besinlerdir. Hastalarda etkin olan tek tedavi sorumlu besinin diyetten çıkarılmasıdır ki, ardından semptomların kaybolması tanı açısından kuvvetli yönlendirici olur.

Kronik *non-spesifik* diyare (*Toddler's diarrhea*) ise sıklıkla 1-5 yaş arası çocuklarda kronik ishal nedenidir. Süt çocuğunun irritabl barsak hastalığı olarak kabul edilebilir. Aşırı karbonatlı içecek veya meyve suyu tüketimi olan çocuklarda gelişen sık sulu (günlük >150ml/kg) ishal atakları ile kendini gösteren bir hastalıktır. Genellikle geceleri ishal olmaz, büyüme etkilenmez, tanısal incelemelerde özellik saptanmaz. Bu tabloya düşük yağlı ve yüksek karbonhidratlı diyetler ve aşırı karbonhidrat tüketiminin neden olduğu düşünülmektedir.

Tablo II (14).

Kronik ishalin enfeksiyöz ve enfeksiyon dışı nedenleri	
Enfeksiyöz nedenler	Bakteriyel Viral ve protozoal ajanlar İnce bağırsakta bakteriyel aşırı çoğalma Postenteritsendromu Tropikal sprue
Ekzojen maddelerle ilişkili ishal	Karbonatlı sıvıların aşırı tüketimi Sorbitol, mannitol ve ksilitol içeren besin tüketimi Aşırı antiasit ve laksatif tüketimi Metilksantin içeren içeceklerin aşırı tüketimi (kola,çay,kahve)
Sindirim anormallikleri	Kistikfibrozis Shwachman –Diamondsendromu İzole pankreatik enzim eksikliği Kronik pankreatit Johanson –Blizzardsendromu Pearsonsendromu Tripsinojen ve enterokinaz eksikliği Kronik kolestazis Safra asit bağlayıcı ilaç kullanımı Primer safra asit malabsorbsiyonu Terminal ileum rezeksiyonu
Besin malabsorbsiyonu	Konjenital /kazanılmış laktaz eksikliği Konjenital /kazanılmışsükraz-izomaltaz eksikliği Glikoz –galaktozmalabsorbsiyonu Fruktozmalabsorbsiyonu Konjenital /kazanılmış kısa barsak sendromu
İmmün ve enflamatuvar	Besin alerjileri Çölyak hastalığı Eozinofilikgastroenterit İnflamatuvar bağırsak hastalığı Otoimmünenteropati IPEX sendromu Primer ve sekonderimmün yetmezlikler
Yapısal bozukluklar	Mikrovillüs inklüzyon hastalığı Tuftin genteropati Fenotipik ishal Heparan-sulfat eksikliği İntegrin eksikliği ($\alpha 2\beta 1$ ve $\alpha 6\beta 4$) Lenfanjektazi Enterikanendokrinozis (Neurogenin -3 mutasyonu)

Elektrolit ve metabolit transport bozuklukları	Konjenital klor ishali Konjenital sodyum ishali Akrodermatitisenteropatika Selektif folat eksikliği Abetalipoproteinemi
Motilite bozuklukları	Hirschsprung hastalığı Kronik intestinal psödo-obstrüksiyon Tirotoksikozis
Neoplastik hastalıklar	Nöroendokrin hormon salgılayan tümörler (APUDomas, VIPomas) Zollinger –Ellison Mastositosis Feokromasitoma Lenfoma
Kronik non-spesifik ishal	Fonksiyonel ishal Toddler ishali İrritabl kolon sendromu

Enfeksiyonların her yaşta sık bir kronik ishal etkeni olduğu unutulmamalıdır. Konak savunma faktörleri (normal bağırsak florası, bağırsak hareketleri, mide asidi, safra tuzları) ve patojenle ilişkili faktörler (toksin yapımı, inokulum miktarı, invazyon, tutunma) hastalık oluşumunu ve süresini etkileyen diğer nedenlerdir.

İmmün sistemi baskılanmış hastalarda, *Campylobacter*, *Yersinia* veya *Salmonella* gibi akut ishal etkenleri kronik ishale de neden olabilir. Sağlıklı bireylerde bu enfeksiyonlara bağlı kronik ishal nadirdir. Dışkı kültürü bu etkenlerle enfeksiyonda yüksek oranda tanısaldır. *Staphylococcus aureus*'un enterotoksijenik suşları genellikle kontamine gıda ürünleri ile alınır, çocuk veya yetişkinlerde akut gastrointestinal semptomlara neden olurlar, ancak bazı olgularda bu etkene bağlı kronik enfeksiyon da gösterilmiştir. Antibiyotiklerle tedavi sonrası bazı çocuklarda, *Clostridium difficile*'ye bağlı psödomembran oluşumu ile karakterize bir kolit oluşabilir.

Virüsler genellikle iki haftadan kısa süren ishal etkenleridir. Yalnız T hücre bozukluğu olan hastalarda rotavirus ve enterik adenovirusler kronik ishale neden olabilecek viral ajanlardır.

Bağırsak parazitleri, özellikle gelişmiş ülkelerde ve eşlik eden immün yetmezliği olmayan hastalarda kronik ishalin nadir bir nedenidir. Giardia için dışkı tahlili veya spesifik antijen testleri yalnız bilinen immün yetmezliği olan veya endemik bölgelere seyahat öyküsü bulunan çocuklar için zorunludur. *Giardia lamblia* nadiren protein kaybettiren enteropatiye neden olabilir.

X'e bağlı agamaglobulinemi olan hastalarda rota virus enfeksiyonu veya rekürren giardiya ishalleri görülebilir. Hiper-IgM sendromu ve HIV enfeksiyonunda *Cryptosporidium parvum*'a bağlı kronik ishal sık görülür, rotavirus ishali dirençli seyredebilir. Selektif IgA eksikliği tekrarlayan giardiyazis ve bakteriyel aşırı çoğalmaya neden olabilir, bu hastalarda aynı zamanda çölyak hastalığı riski artar.

Postenfeksiyöz persistan ishal akut enfeksiyöz ishallerin sonrasında ince bağırsakta mukozal hasar sonucu oluşan klinik tablodur. Bu sendromun oluşum mekanizması tam olarak anlaşılmış değildir, tekrarlayan veya ardışık enterik enfeksiyonların sorumlu olabileceği düşünülmektedir. Besin ürünlerine karşı hipersensitivitenin persistan ishale neden olduğu hipotezi artık kabul görmediği için akut gastroenterit sırasında hipoalerjik veya sulandırılmış süt formleri kullanımı artık önerilmemektedir. Bazı çalışmalarda probiyotik kullanımının postenfeksiyöz persistan ishali önleyebileceği gösterilmiştir. Aynı zamanda, anne sütü ile beslenme, su ve besin hijyeninin sağlanması, ishalleri olgularda erken beslenmeye başlanması persistan ishal sıklığını azaltan diğer faktörlerdir.

Tanı

Tanıda ilk aşamada, dışkı incelemeleri; direkt bakı (yağ, lökosit, eritrosit), parazit, dışkı pH-redüktan madde, steatokrit, kültürü ile kan incelemeleri, hemogram, elektrolitler, kan üre azotu, kreatinin, gerekirse kan gazı analizi bakılmalıdır. *Yersinia psödotuberkülosis* ve *Yersinia enterokolitika*, *Escherichia coli* (enteropatojenik ve enterohemorajik *E.Coli*), *Salmonella*, *Shigella*, rutin dışkı kültüründe saptanabilir etkenlerdir. Aynı zamanda antibiyotik kullanım öyküsü olan hastalarda dışkıda *Clostridium difficile* toksini aranmalıdır. Mikroskobik incelemede *Cryptosporidium* ve *Giardia* saptanabilir, ancak antijen çalışması rutin mikroskobik incelemeden daha hassas ve özgüdür. Dışkıda re-

düktan madde ve steatokrit pozitifliği emilim bozukluğunu düşündürür. Normal dışkıda şeker eser miktardadır. Dışkıda pH'nın düşük olması ve redüktan madde varlığı karbonhidrat malabsorbsiyonunu düşündürür. Sükroz hariç tüm karbonhidratlarda redüktan madde pozitifdir. Sükroz, redüktan madde olmadığı için rutin redüktan madde bakma işleminde tespit edilemez, dışkı hidroklorik asitle ısıtılıp hidrolize edildikten sonra saptanabilir. Sükroz yüklemesi sonrası hidrojen nefes testi yapılarak da tanı konabilir. Dışkıda şeker saptanan hastalarda ayırıcı tanı için ince tabaka kromatografi yapılmalıdır. Yağ malabsorbsiyonunun %5'in üstünde olması patolojiktir, ancak süt çocuğunda %15'e kadar normal kabul edilebilir. Dışkıda steatokrit pozitifliği yağ emilim bozukluğunu gösterir. Daha çok kistik fibrozis ve diğer egzokrin pankreas yetmezliği hastalıklarını düşündürür. Dışkı ve serumda alfa-1 antitripsin ölçülerek fekal klirens hesaplanarak enterik protein kaybı saptanabilir. Dışkı ile atılan alfa-1 antitripsinin yüksek olması, protein kaybettiren enteropatide düşündürür.

Dışkıda klor >90 mm/L ise, hastada hipokalemi ve metabolik alkaloz varsa konjenital klor ishali; dışkıda sodyum >145 mm/L ise ve hastada hiponatermi ve metabolik asidoz varsa konjenital sodyum ishali düşünülmelidir.

Makroskopik kan ve mukus inflamasyonu gösterir. Fekal kalprotektin inflamasyonu gösteren güvenilir bir testtir ve inflamatuvar bağırsak hastalığı düşünülen hastalarda sık kullanılır.

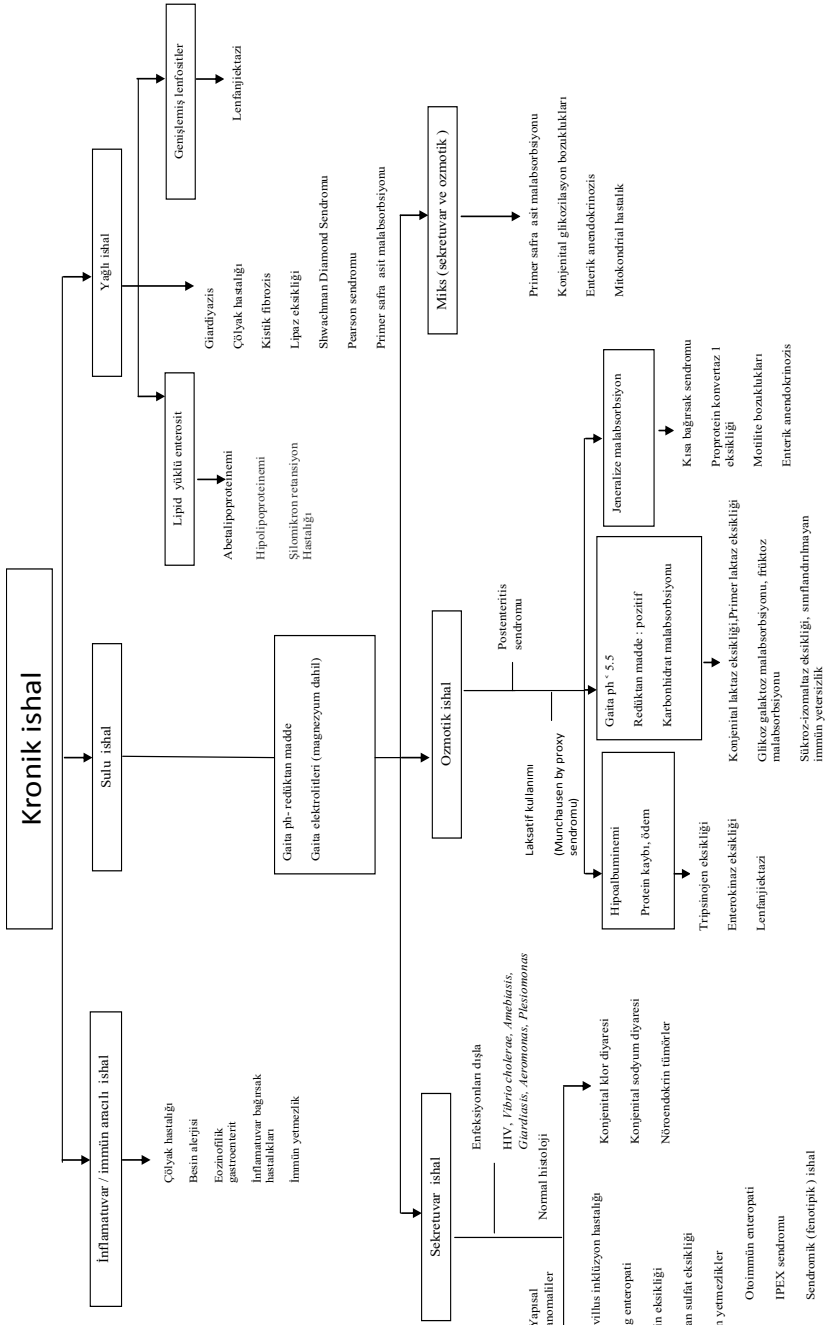
İshali olan hastada, plazma kolesterol düzeyi 40 mg/dl'nin ve trigliserid düzeyi 10 mg/dl'nin altında saptanırsa abetalipoproteinemi düşünülmelidir.

Çölyak hastalığı şüphesi olan hastalarda seroloji (antigliadin IgA, IgG, doku trans glutaminaz IgA ve IgG, anti endomisyum IgA) bakılmalıdır. Bu hastalarda selektif IgA eksikliğini dışlamak için eşzamanlı serum IgA düzeyi de bakılmalıdır.

Endoskopi, ince barsak biyopsisi, sigmoidoskopi, kolonoskopi ikinci aşamada yapılacak değerlendirmelerdir.

Üçüncü aşamada yapılması gereken, immün histokimyasal ve elektron mikroskopi çalışmaları tanı koydurucu olabilir. Otoimmün enteropatide anti-enterosit ve anti-goblet hücre antikorları bakılır, safra asit malabsorbsiyonunda safra asit emilim testi (75 Se HCAT ölçümü) yapılır.

Tablo III (10).



Tedavi

Çocuklarda ishalin önlenmesi için, anne sütü ile beslenme, vitamin A desteği, hijyen kurallarına uyulması önemlidir. Hastalarda asıl amaç özgül tedavi gerektiren durumların belirlenmesi ve zamanında uygun tedavinin verilmesidir. Akut ishalli hastalarda çinko, probiyotik gibi genel tedavi yaklaşımları ile birlikte etkene yönelik tedavilerde verilmeli, bu yaklaşımın yanı sıra risk oluşturan faktörler ortadan kaldırılarak persistan ishale yönelik ön alıcı bir tutum sergilenmelidir. Büyüme geriliğine neden olmayan ishallerde, aile çocuğun sağlıklı olduğu konusunda bilgilendirilmeli, düşük karbonhidrat içeren besinler tavsiye edilmelidir.

Kesin tanı almış konjenital ishallerde hastalığa özel diyet uygulanmalı, eksik olan enzimler yerine konmalı, otoimmün enteropati ve iritabl barsak hastalığı gibi hastalıklarda immün süpresyon tedavisi başlanmalıdır.

Dirençli ishaller genellikle tedaviye dirençlidir ve hastalar total parenteral nutrisyon bağımlıdır. Bu hastalarda kesin kür sağlayan tedavi bağırsak transplantasyonudur.

Kaynaklar

1. Anonymous. Persistent diarrhoea in children in developing countries: memorandum from a WHO meeting. Bull World Health Organ 1988;66:709-717
2. Arpin, M. Crepaldi, T. Louvard, D. (1999). "Cross-talk between Apical and Basolateral Domains of Epithelial Cells Regulates Microvillus Assembly". In Birchmeier, Walter; Birchmeier, Carmen. Epithelial Morphogenesis in Development and Disease. Amsterdam: Harwood Academic. p. 104. ISBN 90-5702-419-5.
3. Bhutta ZA, Ghishan F, Lindley K, et al. Persistent and chronic diarrhea and malabsorption: Working Group report of the second World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2004; 39 Suppl 2:S711.
4. Binder HJ. Causes of chronic diarrhea. N Engl J Med 2006; 355:236
5. Boudraa G, Benbouabdellah M, Hachlaf W, et al. Effect of feeding yogurt versus milk in children with acute diarrhea and carbohydrate malabsorption. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2001; 33:307
6. Gambineri E, Torgerson TR, Ochs HD. Immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, and X-linked inheritance (IPEX), a syndrome of systemic autoimmunity caused by mutations of FOXP3, a critical regulator of T cell homeostasis. Curr Opin Rheumatol. 2003;15(4):430-5
7. Gibbons T, Fuchs GJ. Chronic enteropathy: clinical aspects. Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program 2007; 59:89.

8. Gracey M. Nutritional effects and management of diarrhoea in infancy and management of diarrhoea in infancy. *Acta Paediatr Suppl* 1999; 430:110-126
9. Groisman GM, Amar M, Livne E: CD10: a valuable tool for the light microscopic diagnosis of microvillous inclusion disease (familial microvillous atrophy). *Am J Surg Pathol* 2002, **26**:902–907
10. Hayriye Hizarcioglu-Gulsen, Inci N. Saltik-Temizel, Hulya Demir, Figen Gurakan, Hasan Ozen, and Aysel Yuce. Intractable Diarrhea of Infancy: 10 Years of Experience. *JPGN* _ Volume 59, Number 5, November 2014
11. Henry J. Binder, M.D. Causes of Chronic Diarrhea. *Engl J Med* 355;3:page 270. July 20, 2006
12. Intractable diarrhea of infancy with congenital intestinal mucosa abnormalities: outcome of four cases. Original Research Article Transplantation Proceedings, Volume 35, Issue 8, December 2003, Pages 3052-3053. M Gambarara, A Diamanti, F Ferretti, B Papadatou, D Knafelz, A Pietrobattista, M Castro
13. Isolauri E. Probiotics for infectious diarrhoea. *Gut* 2003; 52:436.
14. İnci Nur Saltık TEMİZEL. Kronik ishal. *Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme. (Genişletilmiş 2. Baskı). İstanbul.* 2011:63-71.
15. Karim AS, Akhter S, Rahman MA, Nazir MF. Risk factors of persistent diarrhea in children below five years of age. *Indian J Gastroenterol* 2001; 20:59
16. Moore SR, Lima NL, Soares AM, et al.: Prolonged episodes of acute diarrhea reduce growth and increase risk of persistent diarrhea in children. *Gastroenterology*. 2010; 139(4): 1156–64.
17. Naik S, Smith F, Ho J, et al. Staphylococcal enterotoxins G and I, a cause of severe but reversible neonatal enteropathy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6:251.
18. Nieves DS, Phipps RP, Pollock SJ et al. Dermatologic and immunologic findings in the immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X linked syndrome. *Arch Dermatol*. 2004; 140(4):466-72.
19. Phillips AD, Brown A, Hicks S, Schuller S, Murch SH, Walker-Smith JA, Swallow DM: Acetylated sialic acid residues and blood group antigens localise within the epithelium in microvillous atrophy indicating internal accumulation of the glycocalyx. *Gut* 2004; 53:1764–1771.
20. Ricardo A. Caicedo and Ivor D. Hill. Diarrhea. In: Rudolph CD (ed). *Rudolph's Pediatrics*. (22nd ed). New York: McGraw-Hill. 2013: 1381-1386
21. Salvatore, S.; Hauser, B.; Vandenplas, Y. (2007). "Chronic enteropathy and feeding". In Cooke, Richard J.; Vandenplas, Y van; Wahn, Ulrich. *Nutrition Support for Infants and Children at Risk*. Basel, Switzerland; New York: Karger. p. 123. ISBN 3-8055-8194-7
22. Vanderhoof JA. Chronic diarrhea. *Pediatr Rev* 1998; 19:418
23. World Health Organization: Diarrhoeal disease. 2013. Reference Source

GLUTARİK ASİDEMİ TİP 2 (GA TİP 2, MULTİPL AÇIL-KOA DEHİDROGENAZ EKSİKLİĞİ)

Refika SİRMA DOKUZBOY*, Yağmur ÜNSAL**,
Davut BOZKAYA***, Ali DURSUN****, Şule YİĞİT***** ,
Beril TALİM*****

OLGU SUNUMU

21 yaşındaki annenin birinci gebeliğinden, 37 hafta 3 günlük, sezeryan doğum ile hastanemizde doğan, doğar doğmaz ağlamayan, morarması olan erkek bebek, spontan solunumunun başlamaması nedeni ile entübe edildi. APGAR skoru 6/6/entübe olarak değerlendirildi. Gebeliğin 32. haftasında yapılan ayrıntılı fetal ultrasonografide (USG) anhidroamniyoz, bağırsak ekojenitesinde artış, iki taraflı nefromegali ve böbreklerde kist ve kardiyomegali tespit edildiği öğrenildi. Hastanın özgeçmişinden anne baba arasında akrabalık olmadığı, annenin guatr tanısı ile izlendiği, prenatal dönemde yapılan ikili tarama testinin normal bulunduğu, üçlü tarama testinde riskin yüksek saptandığı, ailede bilinen genetik veya metabolik hastalık tanılı birey olmadığı öğrenildi.

Yatışında genel durumu kötü, entübe olan hastanın baş çevresi 34,3 cm (50-90p), ön fontanel 3x2 cm, sütürler geniş, vücut ağırlığı 2500 gr (10-50p), burun

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

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

*** Uzman, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Yenidoğan Bilim Dalı, Ankara

**** Pediatri Profesörü, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara.

***** Pediatri Profesörü, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Yenidoğan Bilim Dalı, Ankara.

***** Pediatri Yardımcı Doçenti, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Patoloji Bölümü, Ankara.

kökü basık ve geniş, kulakların düşük yerleşimli olduğu görüldü. Kalp muayenesinde 2/6 sistolik üfürüm duyuldu, karın şişliği vardı ve böbrekleri iki taraflı palpe ediliyordu. İki taraflı üst ve alt ekstremitelerde eklem kontraktürü, derin sol ayak taban çizgileri ve *rocker bottom foot* görünümü, koronal hipospadias ve zayıf yenidoğan refleksleri tespit edildi. Diğer sistem muayeneleri doğal bulundu.

Laboratuvar incelemelerinde metabolik asidozu olan hastanın böbrek fonksiyon testlerinde tedrici bozulma fark edildi. Karın USG'sinde normalden büyük, çok sayıda kist içeren displastik böbrekler, ekokardiyografi (EKO) incelemesinde hipertrofik obstrüktif kardiyomiyopati ve pulmoner hipertansiyon tespit edildi. Kromozom analizi 46,XY olarak bulundu.

Serviste mekanik ventilatör desteği ile izlenen hastaya parenteral nutrisyon başlandı. EKO'da saptanan hipertrofik obstrüktif kardiyomiyopati ve pulmoner hipertansiyon nedeni ile tedavisine sildenafil, ilioprost ve propranolol eklendi. Hiperkalemi, kreatinin ve kan üre azotunda yükselme tespit edilen ve idrar yapmayan hastaya böbrek yetmezliği nedeniyle yaşamın otuzuncu saatinde periton diyalizi başlandı. İzleminin elli ikinci saatinde genel durumu kötü ve kan basıncı düşük olan hastada sepsis düşünülerek antibiyotik tedavisi başlandı, hipotansiyonu dirençli seyrettiği için tekrar edilen EKO ile değerlendirmesinde çıkım obstrüksiyonun hafiflediği görülerek tedaviye 5 mcg/kg/dk dozunda dobutamin infüzyonu eklendi. Postnatal elli beşinci saatinde hiperglisemi gelişen hastaya insülin infüzyonu verildi ve kan glukoz düzeyi normale döndüğü için atmış yedinci saatinde kesildi. Yatışının üçüncü gününde idrarda terli ayak kokusu fark edilmesi ile glutarik asidemi tip 2 (GA Tip 2) ön tanısı düşünülerek yapılan ardışık kütle spektrometresi incelemesinde serbest karnitin: 5,56 mikromol/L (10-60), C5:1,71 mikromol/L (0-0,52), C5 DC: 2,09 mikromol/L (0-0,40), idrar organik asit analizinde glutarik asit, 2-hidroksiglutarik asit, etil malonik asit ve glisin konjugatlarının atılımında artış saptandı. Total parenteral nütrisyon desteği kesilen hastaya, %10'luk glukoz solüsyonu ile hazırlanmış 1/5 serum fizyolojik konsantrasyonunda mayi başlandı ve tedaviye 30 mg/kg/gün karnitin, 100 mg/gün riboflavin eklendi. Yaşamının dördüncü gününde konvülsiyon geçiren hasta kardiyak arrest oldu ve yeniden canlandırmaya yanıt vermedi.

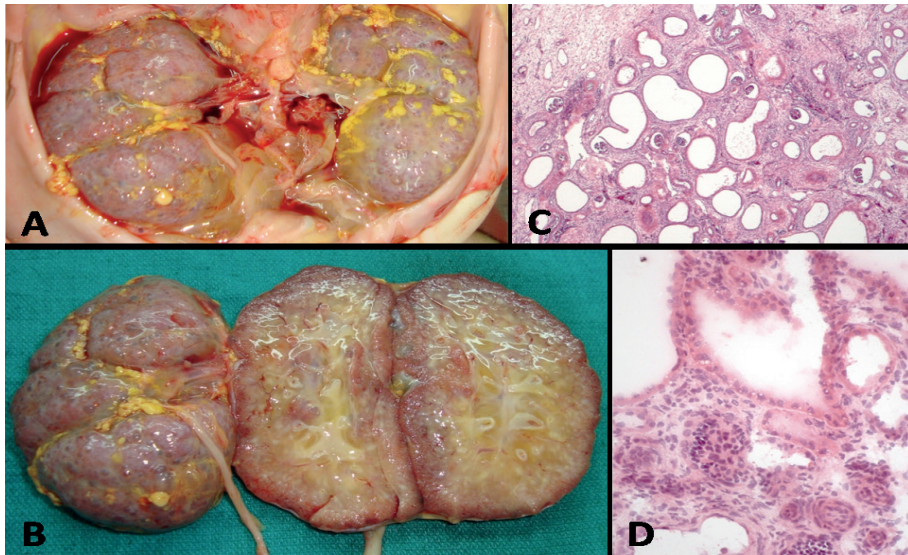
POSTMORTEM İNCELEME BULGULARI

Hastanın ailesinden tam otopsi için onam alındı. Dış görünümde burun kökü basıklığı, internazal mesafede genişlik, düşük kulaklar, diz ve dirseklerde fleksiyon

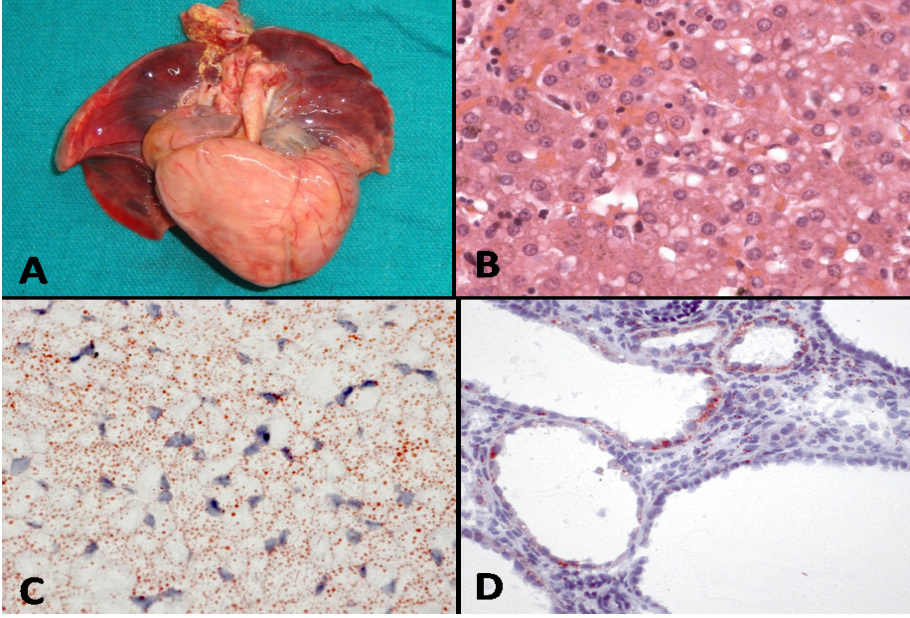
kontraktürü, sol ayakta pes ekinovarus deformitesi ve koronal hipospadias izlendi. Böbreklerde renomegali (vaka: 137 gr, N: 20,8 gr) ve yaygın olarak 0,1-0,3 cm çapında kistler dikkati çekiyordu (Resim 1A, 1B).

Mikroskopik incelemede böbreklerde difüz kistik renal displazi ile uyumlu bulgular (gevşek bağ dokusu üzerinde değişik büyüklükte, kistik dilatasyon gösteren toplayıcı tübüller, aralarda infantil özellikte glomerüller) ve bazı tübüllerin epitelinde vakuolizasyon saptandı (Resim 1C, 1D). Kalpte biventriküler hipertrofi, karaciğerde hafif şiddette iri vakuollü yağlanma ile konjesyon ve fokal kanama mevcuttu (Resim 2A, 2B). Dondurulan dokulara yapılan oil-red-O boyasında miyokard ve çizgili kas liflerinde, karaciğerde ve böbrek tübül epitelinde lipid birikimi saptandı (Resim 2C, 2D). Bu bulgular GA tip 2’de görülen histopatolojik bulgular ile uyumluydu. Otopside ayrıca akciğerlerde intraalveoler kanama, atelektazi, pnömoni ve pulmoner hipertansiyon bulguları (Resim 3A, 3B, 3C), adrenalde konjesyon ve fokal kanama ile beyinde periventriküler kanama ve ramnolizman saptandı (Resim 3D).

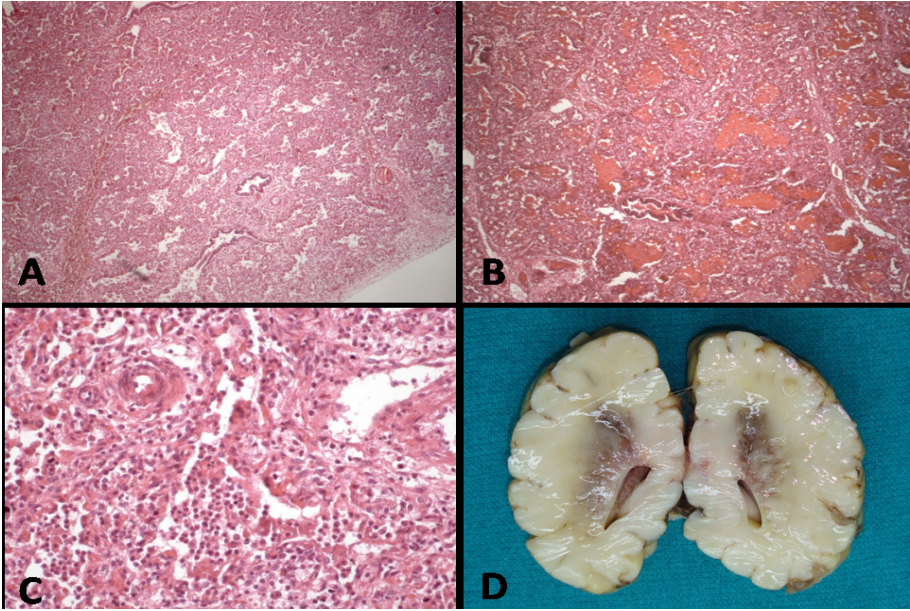
Dismorfik bulgular, dirençli metabolik asidoz, kalp ve böbrek bulguları, metabolik inceleme sonuçları ve otopsi bulguları ile hastaya GA tip 2 tanısı konuldu. Daha sonra çalışılan gen analizinde *ETFDH* geninde homozigot çerçeve kayması şeklinde mutasyon (c.1524_1524delA; p.K509Nfs*16) gösterilerek tanısı kesinleştirildi. Aileye genetik danışma verildi.



Resim 1. Böbreklerin abdomende ve çıkarıldıktan sonra kesit yüzünü de gösteren resimleri (A-B). Nefromegali ve milimetrik kistler dikkati çekiyor. Mikroskopik olarak H&E boyasında dilate tübüller, infantil glomerüller (C, D) ve bazı tübüllerde vakuolizasyon (D) görülüyor.



Resim 2. Kalpte ventriküler hipertrofi (A); karaciğerde iri vakuollü yağlanma ve konjesyon (B); oil-red-O boyası ile çizgili kas (C) ve böbrek tübül epitelinde (D) lipid birikimi.



Resim 3. B Akciğerde atelektazi (A, B), intraalveoler kanama (B), intraalveoler nötrofil lökositler ve pulmoner hipertansiyon bulguları (C). Beyinde periventriküler kanama (D).

GLUTARİK ASİDEMİ TİP 2 (GA TİP 2, MULTİPL AÇIL - KOA DEHİDROGENAZ EKSİKLİĞİ)

Glutarik asidemi tip 2, multipl açıl koa dehidrogenaz eksikliği olarak da bilinir ve mitokondriyal yağ asidi oksidasyonu, dallı zincirli aminoasit, lizin ve kolin metabolizmasını ilgilendiren bir hastalıktır. Elektronların solunum zincirinde taşınmasında görev yapan elektron transfer flavoprotein (ETF) ya da ETF oksidoredüktazlardaki otozomal resesif bozukluklardan kaynaklanır. Hastalık sonucunda elektronların koenzim Q'ya aktarımı bozulur ve enerji metabolizması etkilenir. Bazı vakalardan ise ETF kofaktörü olan flavin adenin dinükleotidin (FAD) mitokondride sentezi veya mitokondriye alımındaki bozukluklar sorumludur.

Hastalık tablosu oldukça değişken olup üç farklı tipi tanımlanmıştır: Tip 1 neonatal başlangıçlı, konjenital anomali ile birlikte görülen form (yüz anomalisi, polikistik böbrekler, dış genital yapıda anormallikler, karın duvarı defektleri, kalp ve karaciğerin yağlı dejenerasyonu, fokal serebral mikrogiri, hipoplastik akciğerler, timik lenfoid atrofi), Tip 2 konjenital anomalinin olmadığı neonatal başlangıçlı form, Tip 3 ise daha iyi seyirli geç başlangıçlı formdur.

Konjenital anomalilerin eşlik ettiği neonatal formda hastalar genellikle yaşamın ilk iki gününde hipotoni, hipoglisemi ve hızla ölüme ilerleyebilen metabolik asidoz ile kendini gösterir. Sıklıkla prematürite ve düşük doğum ağırlığı eşlik eder. Hastalarda genişlemiş ön fontanel, yüksek alın, düşük yerleşimli kulaklar, hipertelorizm, hipoplastik orta yüz gibi dismorfik yüz bulguları görülür. Neonatal tipe eşlik eden kistik böbrek hastalığı ve makrosefali doğum öncesi dönemde görülen önemli bir bulgusudur ve tüm bu bulgular hastamızda da mevcuttur.

Konjenital anomalilerin eşlik etmediği neonatal başlangıçlı formda hipoke-totik hipoglisemi görülür ve geç infantil dönem ya da erken çocuklukta Reye sendromu benzeri ataklar, kardiyomiyopati ve lökoensefalopati ile bulgu verir. Yaşamın ilk yıllarında motor gelişim basamaklarında hafif gecikme, makrosefali, febril ve afebril nöbetler görülür. İkinci yılda ataksi ve mental retardasyon dikkati çekebilir. Daha çok ellerde görülen hafif distoni ve piramidal bulgular ilave klinik özelliklerdir.

Geç başlangıçlı form, lipid birikimi miyopatisi nedeni ile proksimal kaslarda progresif güçsüzlük ile gider, tablo oldukça heterojen olup ataklar dışında ba-

kılan metabolik testlerde anormallik saptanmayabilir. Başvuru yaşı ve hastalığın seyri değişkendir. Hastalar yetişkindir ve sıklıkla hipoglisemi ile beraber proksimal miyopati ve tekrarlayan kusma atakları görülür. Bulgular özellikle yağlı ya da proteinden zengin yemeklerden sonra ortaya çıkar. İzovalerik asidüriye bağlı olarak hastalarda, hastamızda da olduğu gibi idrarda karakteristik terli ayak kokusu dikkati çeker. Beyin manyetik rezonans görüntülemeye (MRG) subkortikal beyaz cevher, bilateral simetrik bazal ganglion ve dentat nükleus tutulumu, lateral ventriküllerde genişleme, subependimal kistler ve miyelinizasyonda gecikme ile birlikte serebellar atrofi görülebilir.

Prevalans

Glutarik asidemi tip 2 oldukça nadir görülür. Prevalans ile ilgili kesin bilgi olmamakla birlikte 1/100.00-200.000 olduğu rapor edilmiştir ve görülme sıklığı ülkeler ve etnik gruplar arasında büyük farklılıklar mevcuttur.

Genetik Yapı

ETF iç mitokondri matriksinde bulunan heterodimer bir proteindir, alfa ve beta alt ünitlerinden oluşan bu protein *ETFA* (kromozom 15q23-q25 üzerinde bulunur) ve *ETFB* (kromozom 19q13.3 üzerinde bulunur) genleri tarafından kodlanır. ETF oksidoredüktaz iç mitokondriyal membranda monomer olarak bulunur ve *ETFDH* (kromozom 4q32 üzerinde) tarafından kodlanır.

Moleküler ve Sistemik Patofizyoloji

ETF mitokondriyal matrikste, flavoprotein dehidrogenazlar için elektron taşıyıcı olarak görev alır ve ETF ubikinon oksidoredüktaz (ETFQ) tarafından reoksidize edilir. ETF/ETFQ sistemi elektronların taşınmasında köprü görevi yapar.

ETF veya ETQ deki kalıtsal bozukluklar birçok flavoprotein dehidrogenazın çalışmasını bozar. Elektron transfer zincirinde daha üst basamaklardaki substratlara ek olarak vücut sıvıları ve dokularda glutarik asit, etilmalonik asit, D-2-hidroksiglutarik asit, dikarboksilik asitler gibi metabolitlerin, glisin esterlerinin (izovalerilglisin), karnitin esterlerinin (bütirilarnitin, izovaleril

karnitin, glutarilkarnitin, oktanilkarnitin gibi) birikimine neden olur. Bu nedenle GA tip 2, bazı aminoasit metabolizması bozuklukları (glutarik asidemi tip 1, izovalerik asidemi) ve mitokondriyal yağ asidi oksidasyon defektlerinin (kısa, orta ve çok uzun zincirli açıl koa dehidrogenaz defektleri) biyokimyasal özelliklerinin bir karışımıdır. Açılıkarnitinlerin artışı ve idrarla kaybı nedeniyle sekonder karnitin eksikliği oluşur.

Yağ asitlerinin defektif beta oksidasyonu nedeni ile asetil-Koa oluşumu azalır. Bu durum azalmış ketogeneze ve aynı zamanda n-asetil glutamatın yetersiz sentezi sonucu hiperamonemiye yol açarak metabolik kriz esnasında Reye sendromu benzeri klinik tablo ve ensefalopatiye neden olur.

Açlık sırasında alternatif enerji kaynağı olarak kullanılabilir keton cisimciklerinin yetersizliğine bağlı olarak açlığa dayanıklılık azalır, hipoglisemi meydana gelir. Keton cisimciklerinin azalmasının kardiyomiopatiye yol açan mekanizma olduğu da düşünülmektedir. Kısıtlı asetil-KoA varlığı myelinizasyonun bozulmasına yol açarak lökoensefalopatiye neden olur. Sekonder karnitin eksikliği, iskelet kası ve hepatositlerde uzun zincirli yağ asitlerinin mitokondriye alınmasını bozduğu için bu organlarda yağ birikimi görülür (hepatosteatoz ve lipid depo miyopatisi), organ fonksiyonları bozulur. Konjenital anomalilerin varlığı ise biriken metabolitlerin toksik etkisine bağlanmaktadır.

Tanı

İdrar organik asit analizinde genellikle artmış dikarboksilik asit, glutarik asit, etilmalonik asit, 2-hidroksiglutarat ve glisin konjugasyonlarının farklı kombinasyonları mevcuttur. Kan açıl karnitinlerine bakıldığında C4-C18 de artış görülür, fakat hastalarda ciddi karnitin eksikliği de olduğundan bu bulgunun derecesi azalabilir. Geç başlangıçlı formda semptomların başlangıcı çok farklı şekillerde olabileceği ve atak dışı dönemde biyokimyasal incelemenin normal bulunabilmesi nedeni ile tanı koymak güçleşir. Tanının doğrulanması mutasyon analizi ve enzim aktivitesinin ölçümü ile yapılabilir. Biyokimyasal çalışmalar ya da mutasyon analizi ile prenatal tanı mümkündür. Ayırıcı tanıda otozomal resesif polikistik böbrek hastalığı, karnitin palmitoil transferaz 2 eksikliği, neonatal başlangıçlı Zellweger sendromu ve biyosentez bozuklukları yer alır.

Tedavi Prensipleri

Bu hastalıkta yağ asitlerinin mitokondriyal beta oksidasyonu ciddi düzeyde etkilendiği için düşük yağlı, yüksek karbonhidratlı diyet tedavisi uygulanmalıdır. Beyin, kalp ve iskelet kasında defektif ketogenez sonucunda oluşan enerji eksikliğini azaltmak için D,L-3-hidroksibütirat (100-1,000 mg/kg/gün, po) verilmesi yarar sağlayabilir. Sekonder karnitin eksikliği için oral karnitin (100 mg/kg/gün başlangıç dozu) desteği verilmelidir. Riboflavin cevaplı hastalarda oral riboflavin verilmesi özellikle etkilidir. Metabolik krizden kaçınmak için enfeksiyon dönemlerinde yoğun bakım ünitesinde yakın izlem faydalıdır. Neonatal başlangıçlı formda hastaların çoğu hayatın ilk haftası ya da ilk birkaç ayı içinde kaybedilirler.

Kaynaklar

1. Barth PG, Wanders RJ, Scholte HR, Abeling N, Jakobs C, Schutgens RB, Vreken P. L-2 Hydroxyglutaric aciduria and lactic acidosis. *J Inher Metab Dis* 1998; 21:251-254.
2. Colevas AD, Edwards JL, Hruban RH, Mitchell GA, Valla D, Hutchins GM. Glutaric acidemia type II. Comparison of pathologic features in two infants. *Arch Pathol Lab Med* 1988;112:1133-9.
3. Gempel, Topaloglu H, Talim B, et al., The myopathic form of coenzyme Q10 deficiency is caused by mutations in the electron-transferring-flavoprotein dehydrogenase (ETFDH) gene. *Brain* 130 (2005), 2037-2044
4. Goodman SI et al. (2002) Glutaric acidemia type II: gene structure and mutations of the electron transfer flavoprotein: ubiquinone oxidoreductase (ETF: QO) gene. *Mol Genet Metab* 77:86-90
5. Liang WC, Tsai KB, Lai CL, Chen LH, Jong YJ. Riboflavinresponsive glutaric aciduria type II with recurrent pancreatitis. *Pediatric Neurol* 2004; 31: 218-221.
6. Moroni I, D'Incerti L, Farina L, Farina L, Rimoldi M, Uziel G. Clinical, biochemical and neuroradiological findings in L-2 hydroxyglutaric aciduria. *Neurol Sci* 2000;21:103-108.
7. Olsen RKJ et al. (2003) Clear relationship between ETF/ETFDH genotype and phenotype in patients with multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Hum Mutat* 22:12-23
8. Olsen RK et al. (2005) DNA-based prenatal diagnosis for severe and variant forms of multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Prenat Diagn* 25:60-64
9. Van Hove JLK et al. (2003) D,L-3-Hydroxybutyrate treatment of multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency (MADD). *Lancet* 361:1433-1435

KUDUZ

İrem İYİĞÜN*, Ali Bülent CENGİZ**, Dr. Şafak GÜÇER***

OLGU SUNUMU

Üç yaş yedi aylık, sağlıklı kız çocuğunun evlerinin bulunduğu Hatay'ın bir mezrasında tek başına oynadığı, eve geldiğinde üst dudağında bir yara fark edildiği, korku halinde ağlayarak “anne, düştüm, köpek, oynuyordum” şeklinde konuştuğu, götürüldüğü Hatay Hassa Devlet Hastanesi'nde pansuman yapıp, ağrı kesici ve antibiyotik tedavisi verildiği, olaydan otuz dört gün sonra ateşinin yükseldiği ve kasılmalarının başladığı, Hatay Hassa Devlet Hastanesi'ne götürüldüğü, şüpheli bir köpek ısırgısı öyküsü ve bilinç bulanıklığı olması üzerine kuduz şüphesiyle İskenderun Devlet Hastanesi'ne sevk edildiği, nakli sırasında nöbet geçirdiği ve nöbetinin diazepam ile durdurulduğu, İskenderun'da karanlık odada izole edilip, ensefalit ekarte edilemediği için asiklovir ve seftriakson tedavisi başlandığı, yutkunamama ve sudan kaçınma davranışı olması üzerine oral alımının durdurulduğu, intravenöz sıvı takıldığı, yoğun bakım ihtiyacının olması nedeniyle hastanemize sevk edildiği, kuduz ön tanısıyla hastanemiz Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Servisi'ne yatırıldığı öğrenildi. Servise kabulünde bilinç bulanıklığı, fotofobi, hidrofobi, kendine ve etrafa zarar verici davranışları ve ajitasyonu mevcut olan hastanın asiklovir ve seftriakson tedavilerine intravenöz olarak devam edildi. Periferik kan, salya ve saç kökü içerecek şekilde cilt biyopsisi örnekleri alınarak Etlik Bulaşıcı Hastalıklar Kontrol Programı Başkanlığı'na bağlı Etlik Veteriner Kontrol Merkez Araştırma Enstitüsü Kuduz Teşhis Laboratuvarı'na polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemiyle çalışılmak üzere gönderildi. Kreatinin kinaz ve laktat dehidrogenaz yükseklikleri kasılmalarına ikincil rabdomyolize bağlana-

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

** Pediatri profesörü, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara.

***Pediatri profesörü, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Patoloji Bölümü, Ankara.

rak, intravenöz alkali hidrasyon ve ürik asit yüksekliğine yönelik allopürinol başlandı. Kraniyal manyetik rezonans görüntülemede (MRG) patolojik bulguya rastlanmadı, kafa içi basınç artışı bulgusu yoktu. Milwaukee Protokolü'nde önerildiği üzere beyin fonksiyonlarını korumak amacıyla amantadin başlandı. Sedasyon tedavisinin benzodiyazepin ile yapılması solunum depresyonu açısından riskli olabileceğinden benzodiyazepin infüzyonunun, entübe edildikten sonra başlanması planlandı. Beslenmesi için nazogastrik (NG) sonda takıldı. Ancak hastanın serbestte izlenen NG sondasından safralı mide içeriği gelmeye başladığı için beslenmesine başlanamadı. Hasta, yatışının on ikinci saatinde yatağında aniden kardiyak arrest oldu. Arrest nedeni otonomik disfonksiyona bağlı kardiyak etkilenme olarak düşünüldü. Kardiyopulmoner resusitasyona cevap vermeyen hastaya postmortem lomber ponksiyon (LP) yapılarak beyin omurilik sıvısı (BOS) elde edildi. BOS örnekleri aerob kültür, herpes simpleks virus PCR ve serolojik inceleme için gönderildi. Kuduz virüsü PCR, ensefalopati paneli ve daha sonra istenebilecek tetkikler için BOS örnekleri ayrıldı. Anne ve babasına kuduz aşısı ve kuduz immünglobülini, kardeşlerine de kuduz profilaksisi uygulanması gerektiği aileye anlatıldı. Salıya ve saç kökü kuduz PCR testleri de pozitif bulundu.

POSTMORTEM İNCELEME BULGULARI

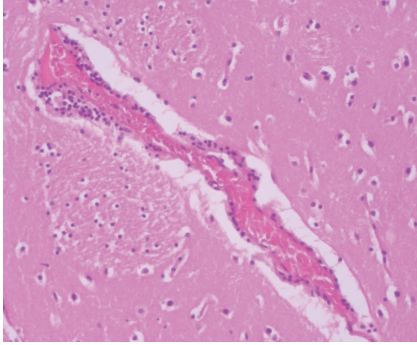
Vakaya ailesinden onam alınarak tam otopsi yapılmıştır. Dış muayenesinde ağız çevresinde üst dudak ve alt dudak merkezli dermabrazyon, boyun sağ yanından ense ortasına kadar kanülasyon alanı çevresi ekimoz, sağ kulak heliksinde, sağ abdomende, sol yanakta, sol lomberde, sağ uyluk anteriorunda ve medialde çizgisel sıyrıklar mevcuttur. Beyinde meninkslerde, böbrekler ve dalakta konjesyon, akciğerlerde kanama bulguları izlenmiştir.

Işık mikroskopik incelemede akciğer parankiminde atelektazi ve amfizem alanları, intraalveolar kanama, subplevral hava birikimi vardır. Septal kapiller damarlarda konjesyon izlenmiştir. İnflamasyon mevcut değildir. Miyokardda interstisyel kanama, timusta involüsyon saptanmıştır. Karaciğerde periportal hepatositlerde nükleer glikojenasyon dikkati çekmiştir.

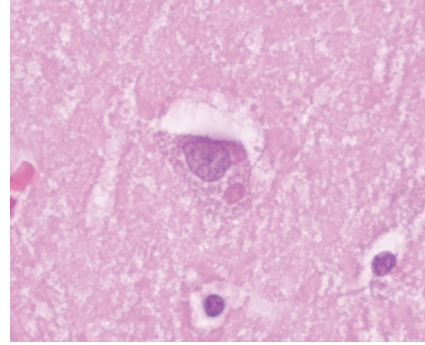
En çarpıcı bulgular beyindedir. Beynin sitoarkitektürü doğaldır. Ancak, frontal korteksde fokal distrofik kalsifikasyon saptanmıştır. Parietal korteksde

birkaç damarda perivasküler *cuffing*, subependimal ve perivasküler ödem, birkaç nöronda Negri cisimcikleri mevcuttur (Resim 1). Hipokampal bölgede yer alan piramidal nöronlarda yaygın Negri cisimcikleri izlenmiştir (Resim 2). Purkinje hücrelerinde de yer yer Negri cisimcikleri mevcuttur. Elektron mikroskopide granüllü endoplazmik retikulumda genişleme ve tomurcuklanan mermi görünümlü virionlar izlenmiştir (Resim 3).

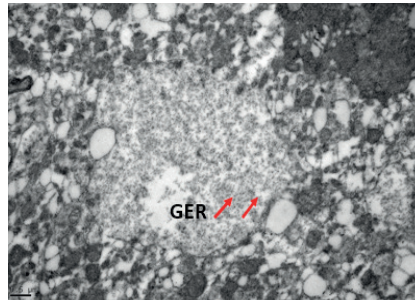
Vakada şüpheli köpek ısırığı öyküsü, klinik bulguları, salya ve saç kökü kuduz PCR testlerinin pozitif bulunması, histopatolojik ve elektron mikroskobik bulgular ile kuduz ensefaliti tanısı konulmuştur. Vakada ölüm nedeni kuduz ensefaliti ve buna bağlı olarak gelişen otonomik disfonksiyon sonrasında ortaya çıkan ani kardiyak ve solunum arrestidir.



Resim 1. Parietal korteksde bir damarda perivasküler lenfosit infiltrasyonu (*cuffing* (ok)). HEx200.



Resim 2. Hipokampüste bir piramidal nöronda nöronda tipik Negri cisimciği. (ok) HEx400.



Resim 3. Elektron mikroskopide granüllü endoplazmik retikulumda (GER) genişleme ve budding yapan mermi görünümlü virionlar (oklar) izlenmiştir.

KUDUZ

Kuduz hastalığı ilk kez Demokritus tarafından M.Ö. 500 yılında bir köpekte tanımlanmıştır. Kuduzla ilgili tarihteki ilk yazılı belgeler ise hayvan ısırığı sonucu ölen hastaların bildirildiği yaklaşık 4000 yıl önceki Babil Yazıtları'nda görülmektedir.

Kuduz halk sağlığını ilgilendiren önemli bir zoonotik hastalıktır. Kuduz ve kuduzdan korunma konusunda sadece sağlık personeli değil, tüm toplum bilgilendirilmelidir. Kuduz teması öncesi ve temas sonrası profilaksi hizmetleri, T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından yürütülmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün ve birçok ülkenin konuyla ilgili kendi rehberleri olduğu gibi, Sağlık Bakanlığı'nın da Kuduz Saha Rehberi adlı bir rehberi bulunmaktadır.

Kuduz, "Rhabdoviridae" ailesinin, Lyssavirus cinsine ait olan kuduz virüsünün neden olduğu akut, ilerleyici bir viral ensefalomyelitir (Lyssa Yunanca delilik, delirmek; Rabhas ise Sanskritçede şiddet uygulamak anlamlarına gelmektedir). Lyssavirus cinsinin 12 farklı genotipi bulunmaktadır ancak bu genotiplerden 7 tanesi kuduz ile ilişkilidir. Klasik kuduz virüsü olarak bilinen, tüm dünyada yaygın olan, en sık görülen genotip 1'in çok sayıda genetik varyantı bulunmaktadır ve her varyant belirli bir hayvan rezervuarına özgüdür.

Kuduz virüsü; mermi şeklinde, 160-180 nm uzunluk, 75 nm genişlikte, zarflı, negatif kutuplu, tek iplikli bir RNA virusudur. Beş yapısal proteini bulunur; G (Glikolize G protein dikenleri), N (Nükleoprotein), P (Fosforile protein), M (Matriks proteini), L (Büyük [Large] transkriptaz proteini).

Kuduz tanısı Adelchi Negri'nin 1903 yılında sitoplazmik inklüzyonlar tariflemesine kadar yalnızca klinik olarak konulurdu. 1958 yılında floresan antikor testinin geliştirilmesiyle hasta hayattayken de kuduz tanısı konulmaya başlandı.

EPİDEMİYOLOJİ

Kuduz insidansı, erişkinlere göre çocuklarda daha yüksektir. Bu durum çocukların hayvanlara karşı dostlukları ve kendilerini savunamamaları ile ilişkilendirilmektedir. DSÖ verilerine göre her yıl kuduza bağlı 55.000 ölüm görülmektedir. Ölümlerin çoğunluğu Asya, Afrika ve Ortadoğu'da olmaktadır. Ülkemiz kuduz yönünden endemik bir bölgedir. Yılda 180.000 kuduz riskli temas bildirimi ve her yıl ortalama 1-2 kuduz vakası görülmektedir.

Kuduz; riskli temasta, yabani hayvanlardan ve kontrolsüz evcil hayvanlardan olmak üzere iki farklı yolla bulaşabilir. Ülkemizdeki kuduz olgularının %93,2'si kontrolsüz evcil hayvanlardan bulaş yoluyla gelişmektedir. Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde ise vahşi doğada bulunan yarasa, kokarca, kurt, tilki, rakun gibi hayvanlardan kuduz bulaşı daha sıktır. Dünya geneline bakıldığında en sık kaynak (%90'dan fazla) köpektir. Küçük memeliler olan fare, tavşan ve sincap gibi hayvan türlerinde de kuduz nadiren görülmektedir ancak bu hayvanlardan insana geçiş gösterilmemiştir. Literatürde organ-doku nakli sonrası kuduz bulaşı da bildirilmiştir.

Genom RNA baz dizisinin saptanması ile kuduz virusu suşunun depo konağı ve kaynaklandığı ülke belirlenebilmektedir. Bu yolla yapılan çalışmalarda ABD'deki kuduz olgularının %20'ye yakınının yurtdışı seyahatinde köpek ısırığı sonucu görüldüğü anlaşılmıştır. Ülkemizdeki kuduz olgularında en önemli kaynak köpektir.

PATOGENEZ

Kuduz virusunu taşıyan hayvanın ısırığı ile tükürüğünde bulunan virus, yara yerine inokule olur. Virüs, yara yerine komşu kas hücrelerinde replike olur ve asetilkolin reseptörü aracılığıyla periferik sinirlere girer. Periferik sinirde 12-24 mm/gün hızla ilerleyerek santral sinir sistemine ulaşır ve santral sinir sistemine ulaştıktan sonra ters yönde yayılmaya başlar. Tükürük bezleri başta olmak üzere birçok dokudaki sinirlerde çoğalmaya başlar. Bu aşamadan sonra kuduz bulguları gözlenir. Virusun yara yerine inokülasyonu ile santral sistemine ulaşımı arasındaki süre uzun olduğu için, kuduzda temas sonrası profilaksi önemini korumaktadır. Ancak virus asetilkolin aracılığıyla periferik sinirlere ulaştıktan sonra aşı ya da immünglobülin aracılığıyla korunma mümkün değildir. Bu evreden önce virusun G proteinine karşı gelişen nötralizan antikolar ile etkisizleştirme sağlanabilir.

Nörolojik fonksiyon bozukluğu çok ağır olmasına rağmen histopatolojik değişiklikler nöronal nekroz ve süpüratif olmayan ensefalite ait sınırlı hasar, enflamasyon ve apoptozistir. Patolojik değişiklikler en çok talamus, hipotalamus, substantia nigra, pons ve medullada görülür. Viral nükleokapsid yığınlarının oluşturduğu Negri cisimciği olarak isimlendirilen asidofilik inklüzyon cisim-

cikleri kuduzda beklenen önemli bir patolojik bulgudur ancak her kuduz vakasında gösterilemeyebilir.

Kuduzda hastayı ölüme götüren nedenlerin en başında kontrol edilemeyen kardiyak aritmiler, vazospazm, artmış ketogenez ilişkili beyin ödemi ve kafa içi basınç artışı gelmektedir. Serotonin, dopamin ve norepinefrin metabolizmasında önemli rolleri olan tetrahidrobiopterin (BH₄) eksikliği kuduzda beklenen bir durumdur; bu nedenle kuduzda nörotransmitter metabolizması da bozulur. BH₄, nöronal nitrik oksit sentazın önemli bir kofaktörü olduğu için eksikliğinde baziler arter spazmı görülebilmektedir.

KLİNİK BULGULAR

Kuduz klinik bulguları pek çok yönden diğer ensefalitlerden farklılık gösterir. Klinik bulguları inkübasyon, prodrom, akut nörolojik, koma ve ölüm olmak üzere klinik bulguları beş bölümde incelenir.

Inkübasyon Dönemi

Bu süre; virus miktarı, virülansı, yaranın yerleşimi, büyüklüğü, yaraya dikiş atılıp-atılmaması, ısırılan bölgedeki sinir dokusunun dağılımına ve koruyucu materyale (eldiven, giysi gibi) göre değişir. Bu faktörlere bağlı olarak; inkübasyon süresi birkaç günden 19 yıla kadar değişiklik göstermektedir.

Prodromal Dönem

Virus dorsal kök ganglionlarına ulaştıktan sonra birçok sistemik viral enfeksiyonda görülen ateş, baş ağrısı, halsizlik, karın ağrısı olabilir. Bu dönemde ortaya çıkabilen yara yerinde uyuşma, karıncalanma, parestezi gibi lokal bulgular kuduz tanısında değerlidir. Bu bulgular daha sonraki klinik evrelerde de devam edebildiği gibi, yara yerinden proksimale doğru (baş-boyuna doğru) yayılım da gösterebilir.

Akut Nörolojik Dönem (Ensefalitik ve Paralitik Kuduz)

Beyinde ilk etkilenen bölge limbik sistem olduğu için bilinç açıkken hastanın

uyarılma eşiği azalmıştır ve ajitasyon gözlenir. Bu dönemde hastaların büyük çoğunluğunda saldırganlığın ön planda olduğu ensefalitik kuduz gözlenirken, beşte birinde ise Guillain Barre Sendromu'na benzeyen paralitik kuduz görülür. Hücrel immün yanıt geliştiren hastalarda akut nörolojik dönemde ensefalitik kuduz daha sık görülür ve bu hastalarda ölüm daha hızlı gerçekleşir. Ensefalitik kuduz bulguları başladıktan sonra ortalama beşinci günde, paralitik kuduzda ise ortalama on üçüncü günde ölüm görülür.

ENSEFALİTİK KUDUZ

Deliryum, ajitasyon, aerofobi ve hidrofobinin görüldüğü klasik kuduz formudur. Işık, ses, gürültü gibi dış uyaranlara ve susama, korku gibi iç uyaranlara karşı sinirlilik, korku ve telaş hali gözlenir. Bu dönem boyunca ateş görülür. Hipersalivasyon, pupil düzensizlikleri, nörolojik pulmoner ödem, piloereksiyon, aşırı terleme, priapizm, spontan ejakülasyon şeklinde otonomik disfonksiyon görülebilir. Normal evreler arasında göreceli bilinç düzeyi değişiklikleri ve ajitasyon gözlenir. Giderek ajitasyon süreleri uzar. Klinik tablonun ilerlemesiyle bilinç kaybı ve koma gelişir.

PARALİTİK KUDUZ

Ensefalitik kuduzun aksine hidrofobi, hiperaktivite ya da nöbet gözlenmez. Isırılan bölgeden başlayarak, progresif olarak tüm ekstremitelerde ve sonrasında solunum ve farenks kaslarında gözlenen güçsüzlük ön plandadır. Ense sertliği ve baş ağrısı gibi meningeal iritasyon bulguları görülebilir. Ajitasyon ve bilinç değişikliği olmaz. Bilateral fasiyal paralizi ve okülomotor paralizi gözlenebilir. Hastalık ilerledikçe konfüzyon ve koma gelişir.

LABORATUVAR TESTLERİ

Kuduz, hastanın öyküsü ve klinik bulguları eşliğinde kuvvetle düşünülen bir tanıdır ancak kesin tanısı laboratuvar testleri ile konulur. Histopatolojik muayene, floresan antikör tekniği, deney hayvanları inokülasyonu, elektron mikroskopisi, immünperoksidaz, *Enzyme-linked immunosorbent assay* (ELİSA)

tabanlı hızlı test, PCR, serolojik testler kuduz tanısında kullanılan laboratuvar testleridir. Ülkemizde kuduz tanısı için rutin olarak floresan antikör tekniği (FAT) ve deney hayvanları inokülasyonu kullanılmaktadır. FAT'da beyin, tükürük, kornea, saçlı deri gibi dokulardan hazırlanan preparatlar boyandıktan sonra, floresan mikroskopta bakılarak viral antijenler aranır ve 2 saat içinde sonuç verilir. FAT ile negatif sonuçlanan olgularda süt emen 3-4 haftalık farelere inokülasyon yapılır, kuduza özgü semptomlar görüldükten sonra ölen farelere de FAT uygulanır. Ülkemizde kuduz şüphesiyle numune alındıktan sonra, bakanlık sitesinden temin edilebilecek 'Kuduz için Laboratuvara Örnek Gönderme Formu' doldurulmalı; Halk Sağlığı Kurumu ile iletişime geçip hızla soğuk zincirde numuneler laboratuvara ulaştırılmalıdır.

KORUNMA (PROFİLAKSİ)

Kuduzdan korunmada en önemli basamak anne-baba, öğretmen ve sağlık görevlilerinin çocuklara yabancı ya da vahşi hayvanlardan kaçınmayı öğretmesidir. Kudurmuş vahşi hayvanların ısırıldığı aşılanmamış köpek, kedi ve diğer ev hayvanları altı ay sıkı izolasyon altında tutulmalı ve salınmadan bir ay önce aşılanmalıdır. Hayvanın izolasyonu sağlanamayacaksa yaşamına derhal son verilmelidir.

Kuduz profilaksisi; kuduz riskli temas öncesi profilaksi, kuduz riskli temas sonrası profilaksi ve temas öncesi aşılanmış olanlar için riskli temas sonrası profilaksi olmak üzere üç başlıkta incelenmektedir. Kuduzun inkübasyon süresi oldukça uzun sürebileceği için, riskli temas sonrası aradan geçen süreye bakılmaksızın bir an önce profilaksiye başlanmalıdır. Dünya genelinde her yıl dört milyon civarında insana kuduz riskli temas sonrası profilaksi uygulanmaktadır.

Kuduz riskli temas öncesi profilaksi; kuduz açısından yüksek riskli işlerde çalışanlar (kuduz araştırma laboratuvarı çalışanları, kuduz aşısı üretiminde çalışanlar), kuduz açısından riskli işlerde çalışanlar (veteriner hekimler, hayvan bakıcıları, hayvan barınaklarında çalışan personel, mağara araştırmacıları ve yarası kolonileri üzerinde çalışanlar), kuduz riski olan hayvanlarla sık temas edenler, yabani hayat ile temas riski yüksek olan doğa sporları ile uğraşanlar, köpek kuduzunun yüksek olduğu ve kuduz riskli temas halinde uygun tıbbi

bi yaklaşımın verilemeyeceği bölgelere seyahat edenlere verilmelidir. Kuduz riskli temas öncesi profilakside aşı uygulama şekli ve takvimi şu şekildedir;

- Deltoid kas içine; 0, 7 ve 21. (veya 28.) günlerde birer doz olmak üzere toplam üç doz aşı uygulanır.
- İki yaşın altındaki çocuklarda uyluğun anterolateraline yapılır.
- Yüksek risk grubuna 6 ayda bir, diğer risk gruplarına 2 yılda bir antikor bakılmalıdır. Antikor düzeyi düşükse 1 doz rapel yapılır.
- Risk grubunda antikor ölçümü yapılamıyorsa 2 yılda bir rapel tek doz aşı yapılabilir.

Kuduz riskli temas sonrası profilaksi; yara bakımı, antibiyotik profilaksisi, tetanoz profilaksisi, kuduz aşısı ve immünglobülini uygulaması basamaklarını içerir. Kuduzla yakalanma ihtimali olan hayvan ısırıkları, açık yara, kesi, müköz membranların salya ve diğer nöral doku, hayvanlarda kullanılan canlı oral aşı yemleri gibi potansiyel enfekte olabilecek materyalle teması ve tırmalama durumunda bu yaklaşımlar uygulanmalıdır. Temas sonrası virus geçişini azaltmak için en etkili yaklaşım yara bakımıdır. Yara bakımı basınçlı su ve sabun ile yıkama sonrası alkol ya da iyotlu antiseptik ile virusun uzaklaştırılması esasına dayanır ve mümkün olan en kısa sürede yapılmalıdır. Yara yerine dikiş atılması önerilmez, ancak tıbbi olarak dikiş atılması gerekli ise virusun inokülasyonunu önlemek için dikiş atılacak alana kuduz immünglobülini enjekte edildikten 1 saat sonra dikiş atılabilir. Yüz, el, protez ekleme yakın, genital bölge, kemik ve eklem penetrasyonu olasılığı olan ısırılmada, immün yetmezliklilerde, ezilme ve ödemli yaralanmaların ilk 8 saatindeki başvurularda üç gün boyunca antibiyotik profilaksisi önerilmektedir. Yaralanmadan 8 saat sonra yapılan başvurularda ise enfeksiyon bulgusu varlığında antibiyotik profilaksisi önerilmektedir. Antibiyotik profilaksisinde Amoksisilin-klavulanat 45-100 mg/kg, 8-12 saatte bir, *per oral* önerilmektedir. Alternatif olarak doksisisiklin 2-4 mg/kg, 12 saatte bir ya da sefuroksim 10 mg/kg, 12 saatte bir + metronidazol 30 mg/kg, 8 saatte bir tercih edilebilir. Penisilin allerjisi varlığında azitromisin (10 mg/kg, 1x) ya da klaritromisin (15 mg/kg, 2x) önerilmektedir. Kuduz hastasına rutin bakım yapan sağlık personelinin riskli teması yoksa profilaksi gerekmez. İnsandan insana geçiş gösterilmemiş olsa da kuduz virusu taşıdığı bilinen bir insanla (ısırık, sıyrık, tükürük ya da diğer

enfeksiyöz materyalle kontamine olan açık yara ya da müköz membran) teması olan kişilere de maruziyet sonrası profilaksi önerilmektedir.

Kuduz aşısı uygulamasının dört ve beş dozluk aşı şemaları bulunmaktadır. Her ikisi de kullanılmakla birlikte 5 dozluk aşı şeması daha yaygın olarak kullanılmaktadır. Beş dozluk uygulamada aşı 0, 3, 7, 14 ve 28. günlerde deltoid kası içine yapılmaktadır. Dört dozluk aşı şemasında ise 0. günde sağ ve sol deltoid kası içerisine olmak üzere iki doz aşı yapılır ve daha sonra 7 ve 21. günlerde birer doz aşı deltoid kası içerisine uygulanır. Kuduz immünglobülin uygulamasında at kaynaklı olanlar 40 IU/kg, insan kaynaklı olanlar 20 IU/kg dozdan anatomik olarak uygun ise yara içine ve çevresine yapılmalıdır. Geri kalan miktar aşının yapıldığı ekstremiteden farklı bir ekstremiteye ve kas içine uygulanır. Kuduz immünglobülini hemen uygulanmadığı durumlarda ilk doz aşı uygulamasından sonra en geç 7 gün içinde yapılmalıdır. Kuduz immünglobülini uygulaması sırasında gelişebilecek anafilaksi riski nedeniyle adrenalin hazırda bulundurulmalıdır. Özellikle at kaynaklı immünglobülin ilişkili allerjik reaksiyonlar sıklıkla gözlenmektedir. Kuduz aşısı sonrasında gelişebilecek istenmeyen durumlarda ise aşılama gerekliliği önlemler alınarak devam edilmelidir. Yalnızca anafilaksi durumunda aşılama ara vermeden başka bir hücre kültür aşısı ile aşılama devam edilmelidir.

Temas öncesi aşılanmış olanlar için riskli temas sonrası profilaksi: Hücre kültür aşılarıyla tam doz aşılama yapılan sağlıklı kişilere (geçen süreye bakılmaksızın) ve belgeyle kanıtlanmış kuduz antikor titresi pozitif bulunanlara 0. ve 3. günde olmak üzere toplam iki doz aşı olarak yapılır. İmmünglobülin yapmaya gerek yoktur.

HAYVANLARDA KUDUZ

Tüm sıcakkanlı hayvanlar kuduz virusu ile enfekte olabilir ancak virusa karşı aynı oranda hassas değildirler. Kuduz, evcil hayvanlardan; köpek, kedi, sığır, koyun, keçi, at, eşekte; yabani hayvanlardan ise kurt, tilki, çakal, domuz, ayı, sansar, kokarca ve gelincikte görülmektedir. Dünya genelinde hayvan kaynaklı kuduz; %92 köpek, %2 kedi, %3 diğer evcil hayvanlar, %2 yarasa, %1 den az diğer yabani hayvanlarda görülmektedir.

Kedi ve köpeklerde; virus santral sinir sisteminden tükürük bezlerine ulaştıktan sonra 10 gün içinde hastalık belirtileri ortaya çıkmakta ve hayvan ölmektedir. Yani ısırılan hayvan salyasında virus taşıyorsa 10 gün içinde ölmesi beklenir. Bu nedenle kedi ve köpeğin 10 gün gözlemi önerilir. Diğer hayvanlarda böyle bir süre verilmez ve gözlem önerilmez.

TEDAVİ

Kuduz hemen daima ölümle sonuçlanan bir hastalıktır. Literatürde kuduz klinik tablosu gerçekleştikten sonra hayatta kaldığı bildirilen 11 vaka bulunmaktadır (Tablo-1).

Tablo 1. Kuduz klinik tablosu geliştikten sonra hayatta kalan vakalar

Yer	Yıl	Yaşı	Kaynak	İmmünizasyon	Sekel	Referans
ABD	1970	6	Yarasa	Ördek embriyo aşısı	-	Hattwick 1972
Arjantin	1972	45	Köpek	Fare aşısı	Hafif	Porras 1976
ABD	1977	32	Aşı suşu	Temas öncesi	Ciddi	Tillotson 1977
Meksika	1992	9	Köpek	Temas sonrası (kombinasyon)	Ciddi*	Alvarez 1994
Hindistan	2000	6	Köpek	Temas sonrası (kombinasyon)	Ciddi**	Madhusudana 2002
ABD	2004	15	Yarasa	-	Hafif	Hu 2007, Willoughby 2005
Brezilya	2008	15	Vampir yarasa	Temas sonrası	Ciddi	Brezilya Sağlık Bakanlığı 2008
ABD	2011	8	Kedi	-	Hafif	Wiedeman 2012
Hindistan	2011	13	Köpek	-	Hafif	Rawat 2011
Hindistan	2011	17	Köpek	Temas sonrası	Ciddi	Souza A 2014
Güney Afrika	2012	4	Köpek	Temas sonrası	Ciddi	Weyer 2015

*Nörolojik sekelinden dolayı dört yıl sonra ölmüş.

** Nörolojik sekelinden dolayı iki yıl sonra ölmüş.

Kuduzla yönelik geliştirilmiş özgün bir antiviral tedavi bulunmamaktadır. Kuduz klinik tablosu geliştikten sonra ventilasyon ve dolaşım desteği, sedasyon, elektrolit dengesizliklerinin önlenmesi gibi destek tedaviler dışında etkin bir tedavi seçeneği yoktur.

MILWAUKEE PROTOKOLÜ

Milwaukee Protokolü, ilk kez Eylül 2004'te, ABD'de Wisconsin Çocuk Hastanesi'nde, 15 yaşındaki Jeanna Giese isimli hastaya uygulanmıştır. Sol el ikinci parmağından bir yarasa tarafından ısırıldıktan 37 gün sonra ensefalopati bulguları gelişmeye başlayan hastaya o zamana kadar kimseye uygulanmamış olan, deneysel bir tedavi uygulanmıştır. Hastada ketamin ve midazolam tedavileri ile sedasyon sağlanmış, amantadin ve ribavirin gibi antiviral tedaviler verilmiş ve immün sisteminin enfeksiyonla başa çıkması beklenmiştir. Uygulamalar sonrası hasta hayatta kalmış ve kuduz aşısı uygulanmamış olup hayatta kalan ilk kuduz vakası olarak literatüre geçmiştir. Hastanın hayatta kalmasının kendi immün yanıtı ile ilişkili olduğu, Milwaukee Protokolü'nün etkinliğinin tartışmalı olduğu yönündeki görüşler ağırlıklı olarak desteklenmektedir. Ancak hayatta kalan kuduz vakaları bu protokol ve protokolün düzenlenmiş halinin uygulandığı hastalar olduğu için protokol halen önemini ve kullanılabilirliğini sürdürmektedir. Protokolün önerileri aşağıda belirtilmiştir.

Kuduz olan hastaya, aşı ya da immünglobülin verilmez. Kuduz immünglobulinleri BOS'da kuduz antikörlerinin oluşumunu engellemektedir. Kuduz aşısının da etkili olmadığı bilinmektedir. Kuduz bir yarasada aşının hayatta kalma açısından zararlı olduğu görülmüştür.

Kuduz hastanın izolasyonu sağlanmalıdır. Transplantasyon dışında, insandan insana geçiş gösterilmemiş olsa da serum kuduz antikörleri gösterilen vakalarda, üç kez tekrarlanan salyada kuduz PCR negatif olana kadar izolasyon kaldırılmamalıdır.

Kuduz hasta intrakraniyal basınç monitorizasyonu yapılabilecek, üçüncü seviye, yoğun bakımı olan merkezlere sevk edilmelidir.

Santral venöz kateter, idrar sondası ve nazogastrik tüp takılmalıdır.

Öglisemiye sağlamak amacıyla enteral ve intravenöz beslenme ile birlikte dü-

şük doz insülin infüzyonu verilmelidir. BOS'da gösterilen glukoneogenez ve ketogenezin biyokimyasal göstergeleri kuduz komplikasyonları ile ilişkili bulunmuştur. Bu nedenle insülinin alkol metabolitlerini azaltıcı etkisi üzerinden de faydalı olabileceği düşünülmektedir.

Normovolemi sağlanmalı ve serum sodyum düzeyi 145 mEq/L üzerinde tutulmalıdır. Kuduzda serebral arter spazmı ile birlikte ender bir serebral ödem formu görülür, hiponatremi bu süreci hızlandırır. Hiponatreminin önlenmesi için fludrokortizon (100 mcg) ilk iki hafta içinde kullanılabilir.

Uygun ventilasyonun sağlanması önemlidir.

Disotonominin önlenmesi hayatidir, protokolün en önemli basamaklarından birini oluşturur. Uyarıların azaltılması ve medikal tedaviler ile sedasyon sağlanmalıdır. Uyarıları azaltmak için gerekli olduğunda nörolojik muayene bile ertelenebilir. Sedasyon amacıyla benzodiyazepinler ve ketamin önerilmektedir. NMDA (N-metil D-aspartat) reseptör eksitator agonistini bloklayan ketaminin (kinolinik asit) bu amaçla kullanımı uygundur. Aşırı sedasyona bağlı BOS'da laktik asidoza neden olarak prognozu kötüleştirebileceği için propofol kontrendikedir. Barbitüratların da immünsüpresif etkileri nedeniyle kullanımı kontrendikedir.

Amantadinin NMDA reseptör antagonisti etkileri ile kuduzda kullanımı önerilmektedir.

Ribavirin immünsüpresif etkilerinden dolayı önerilmemektedir.

Hastanın hastaneye yatışının 6-8 ve 13-15. günlerinde vazospazm ve klinik kötüleşme olması durumunda nimodipin, vitamin C, saptopterin ve L-arjinin kullanılabilir.

Sedatize ve hareketsiz kalan hastalar için derin ven trombozu ve dekübit yaralarına yönelik önlemler alınmalıdır.

Genel hedefler;

- 30 derece baş elevasyonu
- Ortalama arteriyel basınç > 80 mmHg (erişkinde)
- Santral venöz basınç 8-12 mmHg
- Kan O₂ saturasyonu > %94

- PaCO₂ 35-40 mmHg
- Hemoglobin > 10 g/dl
- Serum sodyumu 140-150 mEq/L
- Kan glukozu 70-110 g/dl
- Diüretik kullanmadan idrar miktarı 0,5 ml/kg/sa üzerinde olacak şekilde diürez sağlanmalıdır.
- Vücut sıcaklığı 35-37°C arasında tutulmalıdır. Antipiretikler etkisizdir. Ortam sıcaklığı, majör bir etkiye sahiptir. Bu nedenle oda sıcaklığının düşürülmesi için fan ve soğuk uygulama yapılabilir.

Laboratuvar değerleri ise aşağıda belirtildiği şekilde izlenmelidir;

- Serum sodyumu, günde iki kez (tübüler tuz kaybı riski için önerilmektedir.)
- Arteriyel kan gazı, günde iki kez
- Serum Mg, günde bir kez (vazospazm riski artan 5-8 ve 12-15. günlerde)
- Serum çinko, haftada bir kez (inflamasyon varlığında vücut çinko depoları boşalır.)
- Kraniyal MRG ve BT, haftada iki kez
- Transkraniyal doppler USG (4-8 ve 12-15. günlerde, vazospazm derecesi için)

Virolojik örneklerin izlemi aşağıda belirtildiği şekilde önerilmektedir;

- Salya (3 negatif PCR saptanana kadar her gün)
- Serum (seroloji için, ilk iki hafta her gün, sonra haftada 1-2 kez)
- BOS (hücre, laktat ve biyokimya için, haftada iki kez)
- BOS (nörotransmitter için, tanıdan hemen sonra)

Komplikasyonların zamanlaması (Hastaneye yatışından itibaren geçen süreye göre)

3 gün; dehidratasyon, elektrolit dengesizliği, ketozis, kafa içi basınç artışı, asistol yada taşiaritmi nedeniyle ani ölüm, katekolamin fırtınasından dolayı kardiyak etkilenme görülebilir.

5.gün; tuz kaybı, hiponatremi, dehidratasyon olabilir.

6-8.gün; tip 1 vazospazm, koma, EEG’de bozulma saptanabilir.

5-14. gün; BOS’da laktik asidozun artması, dallı zincirli aminoasit ve glisin düzeyinde artış, Diabetes insipidus, enflamatuvar belirteçlerin yükselmesi (CRP yüksekliği, lökositoz, trombositoz) olabilir.

13-15. gün; tip 2 vazospazm (katastrofik) görülebilir.

15 günden sonra; ketogenez ilişkili ölüm beklenir. Tip 2 vazospazm sonucu, uzun sürede vasküler yatakta laminar nekroz gelişeceğinden transkraniyal Dopplerde arteriyel hızlarda kaotik değişiklikler saptanabilir. Diabetes insipidus, izoelektrik EEG, BOS’da laktik asidoz (laktat>4mM) ve artmış protein (BOS protein>250mg/dl) gözlenir.

Kaynaklar

1. Alvarez L, Fajardo R, Lopez E, et al. Partial recovery from rabies in a nine-year-old boy. The Pediatric Infectious Disease Journal. 1994;13:1154–5.
2. American Academy of Pediatrics. Rabies. In: Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS (eds). Redbook: 2015 Reports of the Committee on Infectious Diseases. (30th ed) Elk Grove Village, IL: 2015: 475-482.
3. Bleck TP, Rupprecht CE. Rabies virus. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ (eds) Mandell, Douglas, and Bennett’s Principles and Practice of Infectious Diseases (7th ed) Vol 2. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier, 2010: 1811-1820.
4. Centers for Disease Control and Prevention. Recovery of a patient from clinical rabies – Wisconsin, 2004. Morbidity and Mortality Weekly Report. 2004;53:1171-3.
5. Centers for Disease Control and Prevention. Recovery of a patient from clinical rabies – California, 2011. Morbidity and Mortality Weekly Report. 2012;61:61-5.
6. Coertse , Markotter W, Roux K, Stewart D, Sabeta CT, Nel LH. New isolations of the rabies-related Mokola virus from South Africa. BMC Veterinary Research 12016;13:1.
7. de Souza A, Madhusudana SN. Survival from rabies encephalitis. Journal of the Neurological Sciences. 2014;339:8-14.
8. Fooks AR, Banyard AC, Horton DL, Johnson N, McElhinney LM, Jackson AC. Current status of rabies and prospects for elimination. The Lancet. 2014; 384:1389–1399.
9. Hemachudha T, Ugolini G, Wacharapluesadee S, Sungkarat W, Shuangshoti S, Laothamatas J. Human rabies: neuropathogenesis, diagnosis, and management. The Lancet Neurology. 2013; 12:498–513.
10. Hattwick MAW, Weis TT, Stechschulte CJ, Baer GM, Gregg MB. Recovery from rabies: A case report. Annals of Internal Medicine. 1972;76:931-942.

11. Kuduz Saha Rehberi, 2014. T.C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Bulaşıcı Hastalıklar Kontrol Programları Başkan Yardımcılığı, Zoonotik ve Vektörel Hastalıklar Daire Başkanlığı.
12. Plotkin SA, Clark HF, Rupprecht. Rabies virus. In: Feigin, Cherry, Demmler-Harrison, Kaplan (eds). Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases (6th ed) Vol 2. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2009: 2494-2514.
13. Porras C, Barboza JJ, Fuenzalida E, Adaros HL, Oviedo de Diaz AM, Furst J. Recovery from Rabies in Man. *Annals of Internal Medicine*. 1976;85:44-48.
14. Rodney E. Willoughby. Rabies virus. In: Long SS, Pickering LK, Prober CG (eds). Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases (4th ed) Philadelphia: Saunders, 2012: 1145-1149.
15. Smith JS, Fishbein DB, Rupprecht CE, Clark K. Unexplained rabies in three immigrants in the United States. A virologic investigation. *New England Journal of Medicine*. 1991;324: 205-14.
16. Srinivasan A, Burton EC, Kuehnert MJ, et al. Transmission of rabies virus from an organ donor to four transplant recipients. *New England Journal of Medicine*. 2005; 352:1103-1111
17. Willoughby Jr RE. Rabies. In: Kliegman R, Stanton B, St. Geme J, Schor N (eds). Nelson Textbook of Pediatrics (20th ed) Vol 1. Philadelphia: Elsevier, 2016: 1641-1644.
18. Willoughby RE, Tieves KS, Hoffman GM, Ghanayem NS, Amlie-Lefond CM, et al. Survival after treatment of rabies with induction of coma. *New England Journal of Medicine*. 2005;352:2508-2514.

YENİDOĞAN DÖNEMİNDE PRİMER LAKTİK ASİDOZ ve HİPERTROFİK KARDİYOMİYOPATİ

Dr. Merve Çiçek KANATLI*, Dr. Melis PEHLİVANTÜRK
KIZILKAN**, Dr. Ali DURSUN***, Dr. Şule YİĞİT****,
Dr. Şafak GÜÇER*****

OLGU SUNUMU

Yirmi dördüncü saatinde solunum sıkıntısı ve kardiyomegali ile hastanemiz yenidoğan servisine kabul edilen erkek bebeğin öyküsünden, anne ve babası arasında birinci derece kuzen evliliği olduğu, 32 yaşındaki annenin bundan önceki dört gebeliğinin de düşükle sonuçlandığı, bu gebelikte annenin geçmişteki sinüs ven trombozu öyküsü ve trombofilisi nedeniyle enoksaparin, prednizolon, salisilat kullandığı, üçüncü üç aylık dönemde yapılan ultrasonografi ve ekokardiyografi (EKO) incelemesinde fetusta kalpte hipertrofi saptandığı, 40 hafta 2 günlük normal spontan vajinal yolla amniyon sıvısı mekonyumla boyalı olarak doğduğu, doğar doğmaz ağladığı, solunum sıkıntısı gelişmesi nedeniyle derin trakeal aspirasyon yapıldığı ve aspirasyonla mekonyum görülmediği, birinci ve beşinci dakika APGAR skorları 4 ve 8 olarak değerlendirildiği ve serbest oksijen tedavisine yanıt vermeyerek nazal *continuous positive airway pressure* (CPAP) tedavisine alındığı, ilk muayenede

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

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

*** Pediatri profesörü, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara

**** Pediatri profesörü, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Yenidoğan Ünitesi, Ankara

***** Pediatri profesörü, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Patoloji Bölümü, Ankara

1/6 sistolik üfürümünün tespit edildiği, solunum sıkıntısı olması nedeniyle çekilen akciğer grafisinde kardiyomegali, kan gazı incelemesinde metabolik asidoz saptandığı, antibiyotik tedavisi ve sodyum bikarbonat başlanarak merkezimize sevk edildiği öğrenildi.

İlk muayenede vücut sıcaklığı 36,8°C, kalp tepe atımı: 152/dk, ritmik, solunum sayısı 76/dk, kan basıncı 85/47 mm/Hg, vücut ağırlığı 3100 g (10-50 p), baş çevresi 35 cm (10-50 p) olarak ölçüldü. Takipneik ve interkostal retraksiyonları olan hasta siyanotik değildi. Dinlemekle 1/6 sistolik üfürüm duyuldu, hepatomegali ve ödem saptanmadı, yenidoğan refleksleri alınıyordu ve dikkat çeken dismorfik bulgusu yoktu.

İlk tetkiklerinde kan sayımında hafif polisitemi ve trombositopeni, kan biyokimyasında alanin aminotransferaz (236 U/L) ve kreatinin yüksekliği (1,05 mg/dl), kan gazında metabolik asidoz (pH:7,09, pO₂ 101,1 mmHg, pCO₂ 25,2 mmHg, sO₂ %96, HCO₃ 9,8 mmol/L, laktat ölçülemeyecek kadar yüksek) saptandı, septik taraması yapılarak intravenöz antibiyotik ve sodyum bikarbonat tedavisi başlandı. Akciğer grafisinde hafif kardiyomegali mevcuttu, EKO'da biventriküler hipertrofik kardiyomiyopati (HKMP), atriyal septal defekt ve duktus açıklığı saptandı, propranolol başlandı. Kan şekeri takibinde hafif hipoglisemik seyrettiği görüldü. Metabolik hastalık şüphesi olan ancak henüz tanı almayan, ağızdan beslenmeyen hastaya uygun glukoz infüzyonunu sağlayacak şekilde sıvı tedavisi verildi. İkinci gününde kan şekeri glukometre ile 39 mg/dl ölçüldü, hipoglisemi anında alınan tetkiklerinde insülin normal değerler içinde bulundu, büyüme hormonu artmıştı. Biyokimyasal tetkiklerinde laktik asit 73,36 mg/dl (normal aralık: 10-14), pirüvik asit 0,96 mg/dl (normal aralık: 0,5-1) olarak bulundu. Amonyak normal düzeydeydi. İdrarda keton negatif bulundu. İdrar aminoasit incelemesi normal sınırlar içindeydi, kan aminoasitlerinden alaninde daha belirgin olmak üzere glisin, glutaminde de artış görüldü. Ardışık kütle spektrometrisi normal sınırlar içindeydi, idrar organik asit analizinde iç standardın 14 katı kadar laktik asit ve 5 katı kadar pirüvik asit dışında patolojik metabolit atılımı yoktu. Takibinde artırılan intravenöz glukoz infüzyonu altında hipoglisemi tekrarlamadı.

Hastanın enteral beslenmeye engel oluşturacak bir metabolik hastalığı olmadığı öngörülerek enteral beslenmeye başlandı. Metabolik asidozu dirençli

seyretti, laktik asit yüksekliğini açıklayacak iskemik veya kardiyolojik bir nedenden olmaması nedeniyle primer laktik asidozlar ön planda düşünüldü, periton diyalizinin glukoz yükünün artırarak asidozu derinleştireceği düşünüldü, periton diyalizi başlanmadı; karnitin, ketojenik diyet ve intravenöz lipid başlandı.

İzlemede klinik tabloya hipotoni, karaciğer yapım fonksiyonlarında bozulma (hipoalbuminemi ve kanama parametrelerinde uzama) eklendi. HKMP, hipoglisemi, laktik asidoz ve hipotoni mitokondriyal hastalıkları destekleyen bulgulardan olabileceği için hastaya mitokondriyal kokteyl (riboflavin, tiamin, koenzim Q, vitamin C, vitamin E, vitamin B12) ve dikloroasetik asit başlandı.

Yatışının dördüncü gününde ateşi ve hipotansiyonu olan, C-reaktif protein ve prokalsitonin değerleri yüksek gelen hastanın almakta olduğu ampicilin ve gentamisin tedavisine flukonazol de eklendi. İzlemin beşinci gününde siyanoz gelişti ve entübe edilerek mekanik ventilasyona başlandı. Konvülsiyon benzeri hareketleri görüldü ve fenitoin yüklendi. Menenjit düşünülerek yapılan lomber ponksiyonun travmatik olması ve beyin omurilik sıvısı (BOS) örneği elde edilememesi üzerine antibiyotikleri sefotaksim de eklenerek menenjit dozundan verildi. Tedaviye rağmen asidozu derinleşen, genel durumu giderek kötüleşerek kardiyak arrest olan hasta resusitasyona yanıt vermeyerek eksitus kabul edildi.

Hastanın ailesi bilgilendirilerek tam otopsi için onam ve DNA eldesi için kan örnekleri alındı. Yatışının ilk günü alınan kan kültüründe ve postmortem BOS, kan ve idrar kültürlerinde bakteri üremedi.

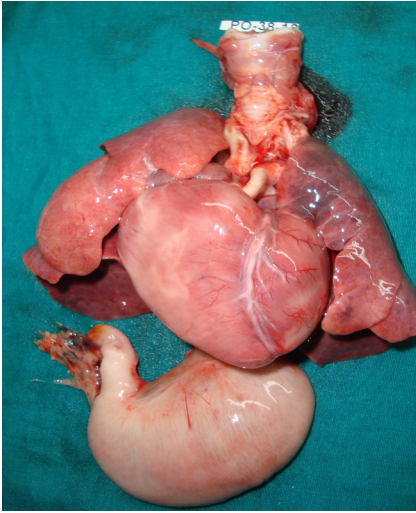
POSTMORTEM İNCELEME BULGULARI

Vakaya tam otopsi yapılmıştır. Dış muayenesinde yaygın cilt altı ödemi mevcuttur. Batın açılınca sarı-seröz renkli asit sıvısı boşalmıştır. Hepatomegali (Ağ:167.46 gr, N: 127.9 $\pm$ 35.8) ve kardiyomegali (Ağ:56.5 gr, N: 20.4 $\pm$ 5.6) saptanmıştır (Resim 1,2).

Işık mikroskopik incelemede akciğerlerde yer yer amfizem alanları izlenmiştir. Alveoler boşluklarda epitel hücreleri ve hemosiderin yüklü makrofajlar mevcuttur. Yer yer hiyalen membranlar oluşmuştur. Kalpte hipertrofik kardi-

omiyopati ile uyumlu bulgular ve miyokard liflerinin bir kısmında sitokrom C-oksidad (COX) eksikliği izlenmiştir (Resim 3,4). COX eksikliği çizgili kas liflerinde de mevcuttur (Resim 5). Karaciğerde mikst tipte yağlanma ve hepatositlerde COX negatifliği saptanmıştır (Resim 6). Diğer sistemlerin incelenmesinde kayda değer mikroskopik patolojik bulgu yoktur.

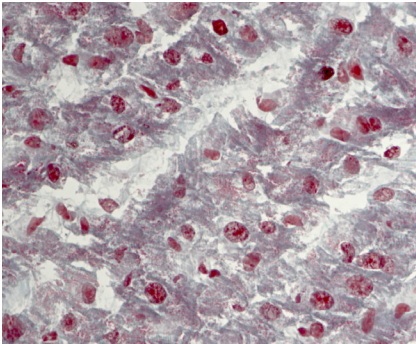
Vakadaki bu bulgular sitokrom C-oksidad (COX) eksikliği gösteren mitokondriyal hastalık ile uyumludur.



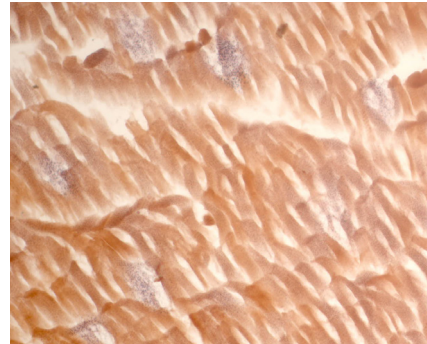
Resim 1. Kardiyomegali dikkati çekmektedir



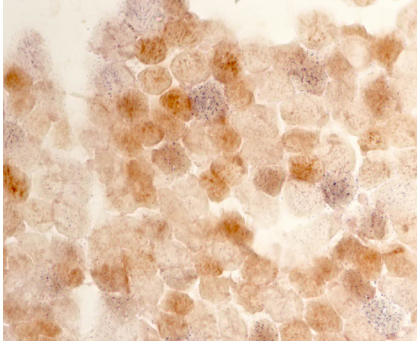
Resim 2. Kalbin formalin tesbitinden sonra sol ventrikül ve septumun ileri derecede kalınlaştığı izlenmektedir (Hipertrofik kardiomiopati).



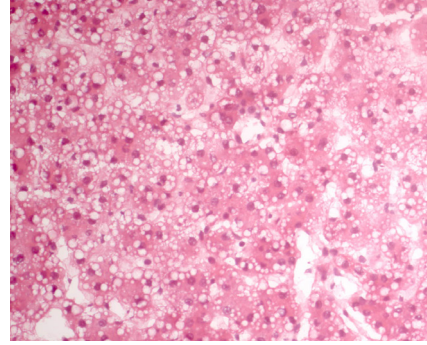
Resim 3. Kardiyak myofibrillerin nükleuslarında irileşme ve liflerin düzensiz yapısı hipertrofik kardiomiopati ile uyumludur. Trikrómx400.



Resim 4. Kalbin frozen kesitlerinde COX negatif lifler siyah-mavi renkli olarak izlenmektedir. COX-SDHx400.



Resim 5. Çizgili kasın frozen kesitlerinde COX negatif lifler siyah-mavi renkli olarak izlenmektedir. COX-SDHx400.



Resim 6. Karaciğer dokusunun frozen kesitlerinde mikro ve makroveziküler yağlanma dikkati çekmektedir. HEx200.

PRİMER LAKTİK ASİDOZ

Çocukluk çağında HKMP'lerin %74'ünün etiyolojisi bilinmemekle birlikte, tanımlanabilen nedenler; sarkomer proteinlerini kodlayan genlerin mutasyonları, malformasyon sendromları, nöromusküler ve metabolik hastalıklardır. Pediatrik hastalıklarda tanıya giderken yaş, ayırıcı tanıda önemli bir yardımcıdır. Hastamızda ilk bulgu olan biventriküler HKMP intrauterin dönemde ortaya çıkmıştı.

Erişkin ve çocukluk yaş gurubunda sarkomerik proteinleri kodlayan genlerdeki mutasyonlar HKMP'nin en sık nedenlerindendir. Her ne kadar kalıtsal HKMP'si olan çoğu olgu daha ileri yaşlarda tanı alsada, yenidoğan döneminde bulgu veren, hatta fatal seyreden olgular da bildirilmiştir. Bu hastalarda laktik asidoz genellikle kalp yetmezliğine ikincil gelişmektedir. Hastamızda ise kalp yetmezliği bulguları oluşmadan ağır laktik asidoz gelişmişti.

Metabolik hastalıklara ve malformasyon sendromlarına (Noonan sendromu, Beckwith-Wiedemann sendromu, Friedreich ataksisi gibi) bağlı HKMP'lerin çoğu ilk bir yaşta bulgu vermektedir (% 65). Hastamızda herhangi bir malformasyon sendromu düşündürecek fenotipik özellik olmamakla birlikte ayırıcı tanı yaparken fenotipik özelliklerin yaş ilerledikçe belirginleşebileceği unutulmamalıdır.

Genellikle daha ileri yaşta bulgu vermesi, seyri sırasında laktik asidozun beklenen bir bulgu olmaması nedeniyle hastamızda nöromusküler hastalıklara bağlı HKMP tanısından uzaklaşmıştı.

Asfiktik olmayan bir yenidoğanda plazma laktat düzeyinin $3 \text{ mmol/L}=25 \text{ mg/dl}$ 'den yüksek olması başka bir organ yetmezliği yoksa kalıtsal metabolik hastalık aranmasını gerektirir. Ailede benzer hastalık öyküsü olmasa da, anne ve baba arasında birinci derece kuzen evliliği bulunması ve hastamızın yenidoğan döneminde genel durum bozukluğuyla getirilmesi öncelikli olarak metabolik hastalıkları düşündürmüştü. Hastamızın iki önemli bulgusu olan fetal dönemde oluşan HKMP ve kalp yetmezliği gelişmeden ortaya çıkan ağır laktik asidoz, bizi öncelikle enerji metabolizma bozukluklarına yöneltmişti.

Karaciğer fonksiyon bozukluğu, hipoglisemi, laktik asidoz, kardiyomiyopati, letarji ve keton negatifliği yağ asidi oksidasyon defektlerinde görülen bulgulardır. Hastamızda da bu bulguların hepsinin mevcut olması nedeniyle üç kez tekrar edilen ardışık kütle spektrometrisinde yağ asidi oksidasyon defektlerini destekleyebilecek metabolitlerin olmaması nedeniyle bu tanıdan uzaklaşılmıştı.

Olası bir diğer metabolik hastalık olan Pompe (Tip II glikojen depo) hastalığı, görece nadir olmakla birlikte yenidoğan döneminde de beslenme güçlüğü ve solunum sıkıntısı şeklinde bulgu verebilir. Bu hastalarda hipotoni ve kardiyomegali saptanabilir. Karaciğerdeki fosforilaz enzimi etkilenmediği için hipoglisemi beklenen bir bulgu değildir. Pompe hastalığında biyokimyasal tetkiklerde kreatinin kinaz yükselmiş bulunabilir, laktik asidoz ise ön plandaki bulgulardan değildir. Hastamızda saptanan hipoglisemi ve laktik asidoz nedeniyle ön tanımlar arasında bulunan Pompe hastalığı öncelikle düşündüğümüz tanımlar arasından çıkmıştı.

Konjenital glikozilasyon defektlerinde de kardiyomiyopati bildirilmiştir, oldukça geniş bulgu spektrumu olan bu hastalık grubu öncelikli olmasa da ön tanımlarımız arasında yer almaktaydı.

HKMP, dirençli laktik asidoz, hipoglisemi, hipotoni ve karaciğer yapım fonksiyonlarında bozulma en ön planda enerji metabolizma bozukluklarından olan mitokondriyal hastalıkları düşündürmüştü. Hastamızda da gözlemlediğimiz progresif seyreden çoklu sistem hastalıklarının ayırıcı tanısında mitokondriyal hastalıklar mutlaka yer almalıdır. Bu hastalıkların tanısında kan ve BOS'da laktat düzeyi, beyin görüntüleme, kardiyak değerlendirme ve kas biyopsisi yapılmalıdır, tanıda altın standart moleküler genetik incelemelerdir, ayrıca prenatal genetik tanı için de genetik incelemeler gereklidir. Mitokondriyal hastalıklarda genetik inceleme planlandığında aile öyküsü ve aile ağacı anali-

zi çok önemlidir çünkü, mitokondrinin yapısal proteinlerinin ve enzimlerinin bir kısmı nükleer DNA tarafından, bir kısmı mitokondriyal DNA tarafından kodlanmaktadır. Nükleer DNA tarafından kodlanan genlerin mutasyonlarında görülen mitokondriyal hastalıklar otozomal resesif kalıtılırken, mitokondriyal DNA mutasyonları maternal kalıtılır. Bu nedenle aile öyküsü mitokondriyal hastalık tanısında seçilecek moleküler tanı yöntemi için yol göstericidir. Bizim hastamızın soygeçmişinde mitokondriyal hastalık lehine değerlendirilebilecek bir aile öyküsü olmamasına karşın, anne ve babanın arasındaki birinci derece kuzen evliliği, otozomal resesif kalıtılan mitokondriyal hastalıkları öncelikli olarak düşündürmüştü. Annenin trombofili tanısının bulunması ve trombofili tedavisine olumlu yanıt alınması, önceki 4 gebeliğin abortusla sonuçlanmasına açıklama sunmaktaydı.

Otopsi sonuçları doğrultusunda mitokondriyal genleri kodlayan nükleer DNA'daki mutasyonların değerlendirilmesi öncelik kazandı. Bu amaçla yapılan ekzom dizileme analizi sonucunda *TSFM* geninde c.997C>T; p.Arg333Trp mutasyonu homozigot olarak saptandı. Bu mutasyon DNA dizi analizi ile de doğrulandı.

Oldukça nadir ve fatal olan *TSFM* gen mutasyonları kombine oksidatif fosforilasyon defekti (COXPD3) ile ilişkilidir. *TSFM* geni mitokondriyal elongasyon faktörü Ts'yi (EF-Ts) kodlar. Bu enzimin görevi mitokondriyal protein translasyonunun elongasyon basamağında GTP hidrolize olduktan sonra aktif Tu-GTP kompleksinin tekrar oluşmasını sağlamaktır.

TSFM gen mutasyonları, yenidoğan döneminde ensefalomiyopati, HKMP, karaciğer yetmezliği, laktik asidoz ile başvurabilir. Bu mutasyon hastamızın tüm bulgularını açıklamaktaydı.

Aralarında akrabalık bulunan ve mitokondriyal hastalık klinik ve patolojik bulgularını taşıyan hastalarda ekzom dizileme analizi mitokondriyal hastalıklara neden olan nükleer genlerdeki mutasyonların saptanması için rehber yöntemdir.

Kaynaklar

1. Bhøj EJ, Li M, Ahrens-Nicklas R et al. Pathologic variants of the mitochondrial phosphate carrier SLC25A3: Two new patients and expansion of the cardiomyopathy/skeletal myopathy phenotype with and without lactic acidosis. *JIMD reports* 2015; 19:59-66.
2. Chinnery PF, Hudon G. Mitochondrial genetics. *British Medical Bulletin* 2013; 106: 135-139.
3. Colan SD, Lipshultz SE, Lowe AM et al. Epidemiology and cause specific outcome of hypertrophic cardiomyopathy in children: Findings from the Pediatric Cardiomyopathy Registry. *Circulation* 2007; 115: 773-781.
4. Lekanne Deprez RH, Muurling-Vlietman JJ, Hruda J et al. Two cases of severe neonatal hypertrophic cardiomyopathy caused by compound heterozygous mutations in the MYBPC3 gene. *J Med Genet* 2006; 48: 829-832.
5. Lipshultz SE, Cochran TR, Briston DA et al. Pediatric cardiomyopathies: Causes, epidemiology, clinical course, preventive strategies and therapies. *Future Cardiol* 2013; 9(6): 817-848.
6. Maron BJ, Maron MS. Hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet* 2013; 381(9862): 242-255.
7. Moak JP, Kaski JP. Hypertrophic cardiomyopathy in children. *Heart* 2012; 98(14), 1044-1054.
8. Schiff M, Ogier de Baulny H, Lombes A. Neonatal cardiomyopathies and metabolic crisis due to oxidative phosphorylation defects. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine* 2011; 16(4): 216-221.
9. Smeitink JA, Elpeleg O, Antonicka H et al. Distinct clinical phenotypes associated with a mutation in the mitochondrial translation elongation factor EFTs. *Am J Hum Genet* 2006; 79(5):869-877.

BECKWITH WIEDEMANN SENDROMU VE MALİGN MEZENKİMAL TÜMÖR

Dr. Elif GÜNEY*, Dr. Gülen Eda UTİNE**, Dr. Beril TALİM***

OLGU SUNUMU

Aralarında akrabalık olmayan 35 yaşındaki baba ve 33 yaşındaki annenin birinci gebeliğinden polihidramniyos ve preterm eylem nedeniyle 33 haftalık, normal spontan vajinal yol ile 2430g olarak Zekai Tahir Burak Kadın Doğum Hastanesi'nde doğan hastanın doğar doğmaz ağlamadığı, entübe edildiği, pre-natal dönemde yapılan ultrasonografisinde karın distansiyonu saptandığı, son trimesterde annenin karaciğer transaminazlarında artış saptandığı, ateşinin olması nedeniyle koryoamniyonit düşünüldüğü için bebeğe de antibiyotik tedavisi başlandığı, iki gün mekanik ventilatörde izlendiği, ikinci gününde beslenme sonrası batın distansiyonu geliştiği, indirekt hiperbilirubinemi nedeniyle 11 gün fototerapi uygulandığı, 13 günlükken direkt bilirubin yüksekliği nedeniyle ursodeoksikolik asit tedavisi başlandığı, dirençli hipoglisemisi geliştiği, mayi desteği aldığı, hipoglisemi, sarılık ve karın şişliği bulguları devam eden hastanın hastanemize sevk edildiği ve yatırılarak takip edildiği; makrozomik doğum hikayesi olan makroglossi ve bilateral nefromegali saptanan hastada Beckwith-Wiedemann Sendromu (BWS) tanısı düşünüldüğü, fibroblast kültürünün uniparental dizomi tipi BWS ile uyumlu olduğu görüldüğü, özellikle beslenme sonrası gelişen batın distansiyonu nedeniyle nazogastrik sonda ile dekompresyon ve rektal tüp uygulandığı, total parenteral nutrisyon desteği başlandığı, tedaviden fayda görmesi üzerine gastrointestinal sistemde motilite bozukluğu düşünülerek rektal biyopsi yapıldığı ve patolojik incelemede sub-

* Uzman, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara.

** Profesör doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara.

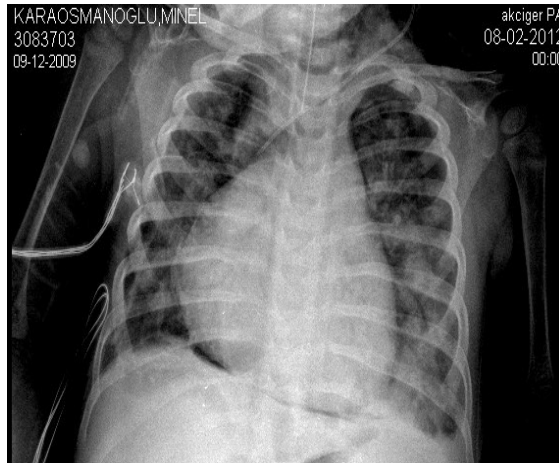
***Yardımcı Doçent doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Patoloji Bölümü, Ankara.

mukozal pleksuslarda ganglion hücrelerinin izlendiği, prokinetik tedavilerden fayda gördüğü, drip infüzyonun ardından oral beslenmeyi tolere eden hastanın tekrarlayan akciğer enfeksiyonu nedeniyle yatırılarak geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi aldığı, amniyosentezin normal olduğu, ailede uzamış sarılık, genetik hastalık, metabolik hastalık, karaciğer hastalığı hikayesinin olmadığı öğrenildi.

Yirmi aylıkken sepsis tanısı ile takip edilen hastanın yapılan ekokardiyografisinde (EKO) pulmoner hipertansiyon (PHT) saptanması üzerine antikonjestif tedavi başlandığı, port ucunda trombus görüldüğü, enoksaparin sodyumun da tedavilerine eklendiği, bu dönemde belirginleşen sağ ön koldaki kitleden yapılan eksizyonel biyopsi sonucunun rabdoid özellikler gösteren epitelioid sarkom ile uyumlu malign mezenkimal tümör olduğu, tedavi başlandığı, beş kür kemoterapi sonrası kitlede belirgin küçülme olmaması nedeniyle yirmi altı aylıkken kitle rezeksiyonu için ameliyat planlanan hastada PHT olması nedeniyle ameliyatın yüksek riskli olarak değerlendirildiği, ameliyat sırasında hipotansif olduğu, entübe olarak hastanemiz çocuk yoğun bakım ünitesine kabul edildiği öğrenildi. Servise ilk kabulünde hastanın bilincinin kapalı ve entübe olduğu, fizik muayenesinde basık yüz görünümü olan hastanın, çenesinin küçük, dilinin büyük olduğu, karaciğerinin kot altında 5-6 cm, dalağının 4 cm ele geldiği, sağ ön kolda 10 cm kesi, hemen altında 5x5 cm kitlesinin olduğu, diğer sistem bulgularının doğal olduğu görüldü.

Hipotansif olan hastaya sıvı yüklendi, inotrop tedavisi ve intravenöz (iv) sulbaktam ampicilin tedavisi başlandı. İzlemde 30 saniye süren, gözlerde yukarı sabit bakış, tüm ekstremitelerde tonik kasılma şeklinde olan nöbeti olan hastanın kan şekeri 51 mg/dl ölçüldü. 2 cc/kg'dan %10 dekstroz iv puşe yapıldı. Kan şekeri normal aralıklarda seyreden hastanın servise kabulünün dördüncü saatinde nöbeti tekrarladı. Moraran, satürasyon düşüklüğü olan hasta bradikardik oldu ve kardiyopulmoner arrest gelişti. Kardiyopulmoner resüsitasyona cevap veren hastanın EKO'sunda sağ ventrikül sistol sonu basıncı 95 mmHg olarak ölçüldü. Kalp tepe atımı 210/dk olan, atriyal taşikardi olarak değerlendirilen hastanın pulmoner hipertansif kriz tablosunda olduğu düşünülerek sildenafil, iloprost ve propranolol tedavileri başlandı. Antikonjestif tedavisine devam edildi. İzlemde elektrokardiyografi bulguları normal sinüs ritmine dönen hastanın hipotansif seyretmesi üzerine dopamin infüzyonu en

yüksek doza kadar çıkıldı; adrenalin, desmopressin ve dobutamin eklenerek en yüksek dozlarda verildi. İloprost tedavisi kesildi. İzlemde sık tekrarlayan bir dakika süren morarma ve bradikardi atakları gözlemlendi, pulmoner hipertansiyona bağlandı. Akciğer grafisinde yeni gelişen infiltrasyonu olan hastanın izleminin 24. saatinde almakta olduğu antibiyotik spektrumu genişletildi. İkinci gün gelişen pulmoner ve gastrointestinal sistem kanamalarına yönelik destek tedavileri verildi. Cilt altında, göğüs sol üst kısmından boynuna uzanan krepitasyon tespit edilen hastanın akciğer grafisinde pnömotoraks saptanmadı, bulgular cilt altı amfizem olarak değerlendirildi (Şekil 1). İzlemde hipoksi ve bradikardi atakları sıklaşan hasta izleminin beşinci gününde uygun resüsitasyona cevap vermayerek eksitus kabul edildi.



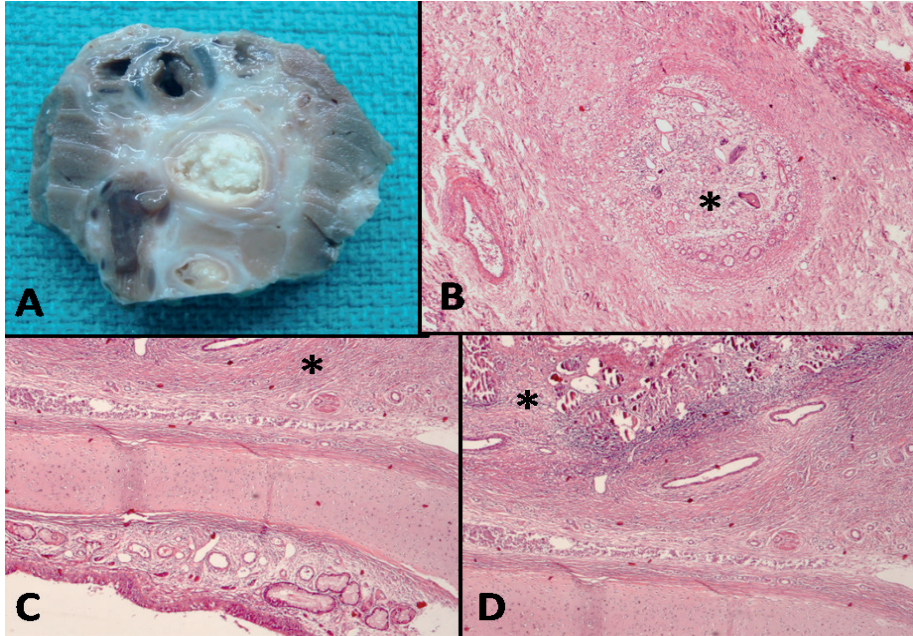
Resim 1: Akciğer grafisinde cilt altı amfizem, bilateral yaygın infiltrasyon ve kardiyomegali görülmektedir.

POSTMORTEM İNCELEME BULGULARI

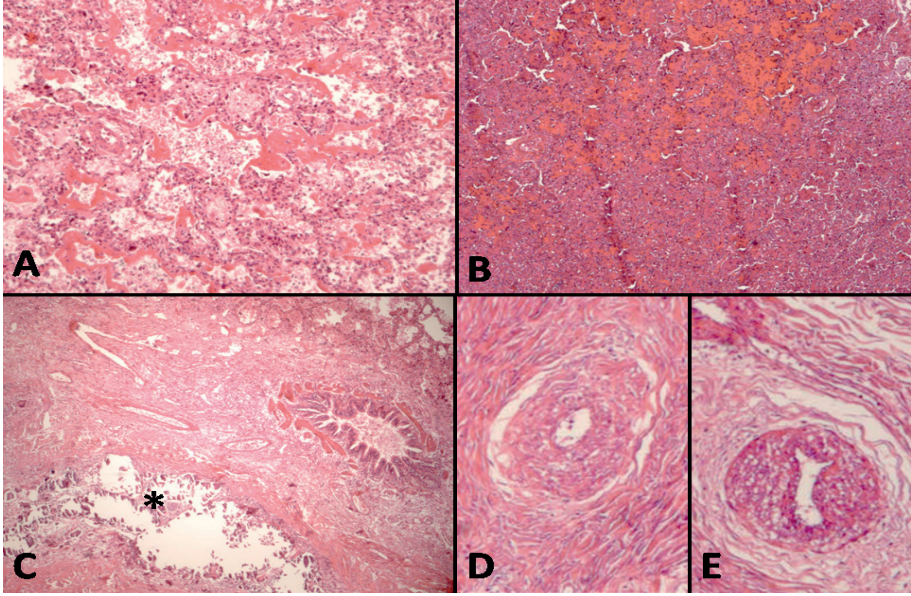
BWS, malign mezenkimal tümör, ağır PHT, sağ pulmoner arterde kronik trombüs, dekompanse şok tanılarıyla izlenen ve kaybedilen hastanın ailesinden parsiyel otopsi için onam alındı.

Yapılan toraks ve abdomen incelemesinde renomegali (vaka: 273 gr, N: 93 gr), hepatomegali (vaka: 497 gr, N: 394 gr), splenomegali (vaka: 99 gr, N: 33

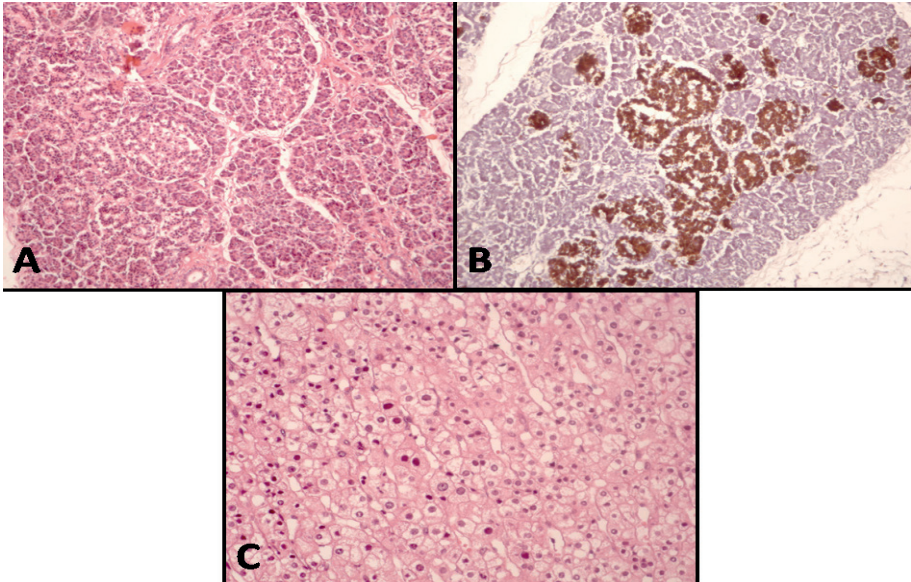
gr) ve adrenomegali (vaka: 7,65 gr, N: 3,97 gr) saptandı. Batında asit ve safra kesesinde hidrops mevcuttu. Kalpte perikardiyal efüzyon, kardiyomegali, sağ kalpte dilatasyon ve hipertrofi, pulmoner arterde genişleme, sağ atriyumdan ventrikül ve pulmoner artere uzanan taze trombus ile sağ pulmoner arterde lümeni tıkayan eski trombus görüldü (Şekil 2A). Sağ akciğerde göğüs duvarına yapışıklık, sağda daha belirgin olmak üzere, pulmoner arter dalları ve arteriollerde lümeni tam tıkayan, bazıları rekanalize olmuş, kalsifikasyonlar içeren trombus saptandı (Şekil 2B, 2C, 2D). Akciğerlerde yaygın atelektazinin yanı sıra bronkopnömoni, intraalveoler kanama ve şiddetli pulmoner hipertansiyon bulguları mevcuttu (Şekil 3). Pankreasta Langerhans adacıklarında hiperplazi ve adrenal kortikal sitomegali BWS ile uyumlu diğer bulgulardandı (Şekil 4). Ayrıca jejunumda 50. cm'de 2x1 cm boyutlarında ektopik pankreas dokusu saptandı (Şekil 5). Sağ kol iç yüzündeki 8 cm'lik insizyon altında ele gelen sert kitlede tedavi sonrası değişiklikler gösteren malign mezankimal tümör izlendi (Şekil 6).



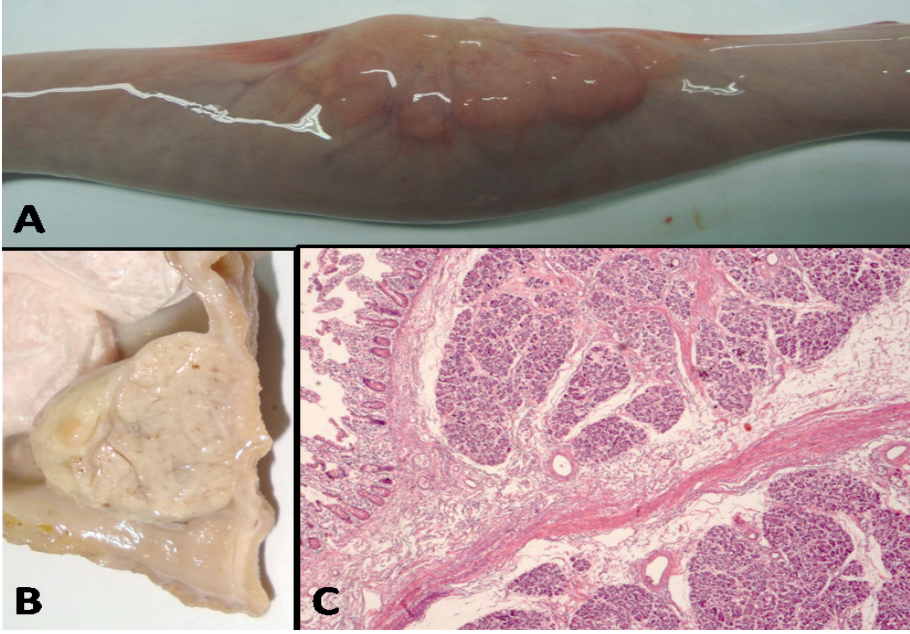
Şekil 2: Sağ pulmoner arter ve ana bronş düzeyinden geçen kesitte, formalin tespitli dokuda pulmoner arterin lümeni thrombus ile tıkalı (A). Mikroskopik incelemede pulmoner arter dallarında kalsifikasyon da içeren, kısmen rekanalize olmuş trombus (*) (B-D). C ve D'de bronş komşuluğundaki trombus (*) görülüyor.



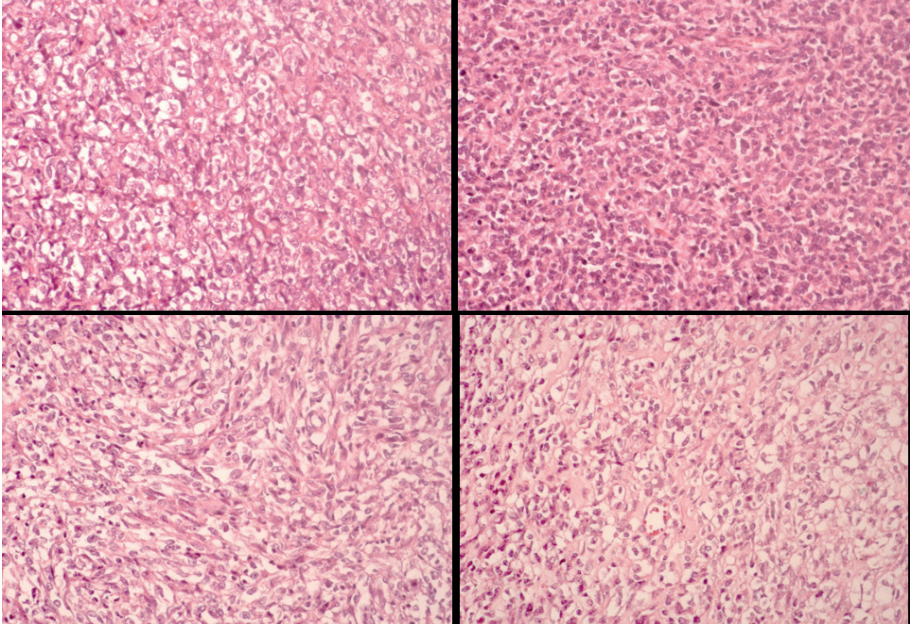
Şekil 3: Akciğerde hyalen membranların da eşlik ettiği bronkopnömoni (A), atelektazi ve intraalveoler kanama (B), bronşiol komşuluğunda bir damarda trombus (*) (C) ve pulmoner arteriollerde pulmoner hipertansiyon bulguları (D, E).



Şekil 4: Pankreasta Langerhans adacık hiperplazisi. (A: H&E, B: insülin antikoruna ile immünohistokimyasal boyama). Adrenal kortekste sitomegalik hücreler (C).



Şekil 5: Jejunum dış yüzünde de seçilebilen (A), lümeneye doğru genişleyerek kısmen lümeni daraltan (B) ektopik pankreas dokusu (C).



Şekil 6: Malign mezankimal tümör; sağ koldaki kitle.

Beckwith-Wiedemann Sendromu

BWS (MIM #130650), en sık görülen aşırı büyüme sendromudur. İlk olarak 1963 yılında Beckwith ve 1964 yılında Wiedemann tarafından makrozomi, makroglossi, adrenal kortekste sitomegali, renal medüller displazi, hiperplastik viseromegali, karın duvarı defektleri (omfalosel, diastazis rekti, umbilikal herni) gibi bulguları olan vakalarda tanımlanmıştır. BWS, makrozomi, makroglossi, karın duvarı defektleri, hemihiperplazi, nefroürolojik malformasyonlar, adrenokortikal sitomegali, hipoglisemi, kulak memesinin önünde çizgilenmeler (*crease*), kulak kepçesinin arkasında zımba deliği büyüklüğündeki *pit*ler, kapiller malformasyonlar (hemanjiyom, *naevus flammeus*), organomegali, embriyonel tümörlerle karakterize genetik bir hastalıktır.

Epidemiyoloji

İnsidansı 13.700 canlı doğumda bir olan ve her iki cinsiyette eşit oranda görülen BWS, monozigotik ikizlerde ve kızlarda daha sık görülmektedir. Klinik ve moleküler heterojenite nedeniyle tanı konmayan vakaların olduğu, bu nedenle görülme sıklığının daha fazla olduğu düşünülmektedir. BWS %85 oranında sporadik, %15 ise aileseldir. BWS hastalarının %75-80'inde 11p15.5 kromozomunda spesifik moleküler değişiklikler gösterilmiş olup tanı esas olarak klinik bulgularla konulur. Özellikle süt çocuğu döneminde embriyonel tümörlere yatkınlık vardır. Hayatın ilk dekadında tümör gelişme riski %10'dur, genellikle Wilms tümörü ve hepatoblastom görülmektedir.

Genetik

Kromozom 11p15.5'de lokalize iki *imprinted* gen kümesindeki değişiklikler BWS'nin önemli bir kısmından sorumlu tutulmaktadır. Bu *imprinted* gen kümeleri *imprinted* merkezler (IC)/farklılaşarak metillenen bölgeler (DMR) tarafından kontrol edilirler. IC1 tarafından kontrol edilen *imprinted* genlerin fetal büyümedeki rolü önemli olup bu genler sadece paternal ekspresyonu olan insülin benzeri büyüme faktörü (*insulin-like growth factor 2; IGF2*) ve sadece maternal eksprese edilen tümör baskılayıcı olarak görev yapan *H19*'dur. IC2 tarafından kontrol edilenler ise; paternal eksprese edilen *KCNQ1OT1*, maternal eksprese edilen *KCNQ1* ve hem tümör baskılayıcı olarak görev yapan

hem de hücre proliferasyonunu baskılayan *cyclin dependent kinase inhibitor 1C* genidir (*CDKN1C*).

BWS'de en sık görülen (%50-60'ında) moleküler değişiklik IC2'de metilasyon kaybı nedeniyle *KCNQ1OT1*'in maternal kopyanın eksprese olmasıdır. Böylece *CDKN1C* ve *KCNQ1*'in maternal ekspresyonunun kaybı gerçekleşir.

BWS hastalarının %20'sinde 11p15.5 bölgesindeki *imprinted* genlerde mozaik segmental paternal izodizomi veya uniparental dizomi (UPD) bulunur. Anlatılan olgu sunumunda da BWS tanısı düşünülerek yapılan fibroblast kültüründe paternal UPD saptanmıştır. UPD; bir homolog kromozom çiftinin tamamının veya bir parçasının tek bir ebeveyninden gelmesidir. Her iki kromozom çifti anneden aktarılırsa maternal, babadan aktarılırsa paternal UPD olarak adlandırılır. UPD tipi BWS hastalarında kromozom 11p15.5 için iki kopya paternal allel bulunur. Dolayısıyla paternal eksprese olan *IGF2* geninin ekspresyonu artarken, maternal eksprese olan *H19* geninin ekspresyon kaybı olur.

CDKN1C'nin mutasyonu sporadik vakaların %5-10'unda görülürken, bu oran ailesel BWS vakalarında ise %40'a kadar çıkmaktadır. Hastaların %15-25'inde BWS'nin moleküler etyolojisi belirlenememiştir.

Klinik

Makroglossi: BWS hastalarında en sık saptanan bulgu olup, hastaların %90-97'sinde görülmektedir. Dilden yapılan biyopsiler çoğunlukla normal dokuyu göstermektedir.

Makrozomi: Neonatal makrozomi doğum ağırlığının gestasyonel yaşa göre 90 persentilin üzerinde olmasıdır. Vakaların yarısında görülmektedir. İntrauterin büyümenin aşırı olduğu bu sendrom, prematüre doğum riskini ve prematürelğe bağlı komplikasyonları artırmaktadır.

Hemihiperplazi: Vücudun, bir veya birden fazla bölgesindeki hücrelerin anormal proliferasyonu sonucu asimetrik ve aşırı büyümesidir. Hemihiperplazi, tümör gelişimiyle ilişkisi çok güçlü olan bir klinik özelliktir. UPD saptanan hastalarda hemihiperplazi görülme sıklığı artmıştır.

Organomegali: Karaciğer, böbrekler, timus, pankreas, adrenal bezler, dalak, kalpte görülebilmektedir. Fetal adrenokortikal sitomegali patognomonik histolojik bulgusudur. Organomegali tümör gelişimi için risk faktörüdür.

Karın duvarı defektleri: Omfalosel, umbilikal herni, diastazis rekti hastalarda sık karşılaşılan bulgulardır.

İdrar yolları anomalileri: Nefromegali, kortikal/piramidal hiperekomenite, böbrek malformasyonları, hidronefroz, çift toplayıcı sistem, megaloureter, kaliksiyel divertikül, kortikal ve medüller kistler, nefrokalsinozis, nefrolitiazis, vezikoureteral reflü, kriptorşidizm saptanmaktadır.

Hipoglisemi: BWS'li yenidoğanların yaklaşık yarısında hipoglisemi görülmektedir. Hipoglisemi, prematüre bebeğin gestasyonel haftasına göre daha büyük olması, fetal dönemde artmış *IGF2* ekspresyonu nedeniyle adacık hücre hiperplazisi ve hiperinsülinemiye bağlı görülebilmektedir. Hipoglisemi sıklıkla kendiliğinden düzelse de bazı dirençli vakalarda tedavi gerekmektedir. Tekrarlayan semptomatik ve persistan hipoglisemilerde beyin hasarı ve nörogelişimsel bozukluklar görülebilmektedir. Bu nedenle zamanında ve etkili tedavisi yapılmalıdır.

Yüz görünümü: Orta yüz hipoplazisi, belirgin gözler, glabellada *naevus flammeus*, makroglossi, göreceli mikrosefali, belirgin mandibula, kulak memesinin önünde *crease*, kulak kepçesinin arkasında zimba deliği büyüklüğündeki *pitler*, ve yarı damak gibi özellikler bulunabilmektedir. Yetişkinlerde ise bulgular daha silik olduğu için çocukluk fotoğraflarının incelenmesi ile BWS tanısı konulabilmektedir.

Kardiyak anomaliler: BWS tanısı olan hastaların %20'sinde görülmektedir. En sık hafif kardiyomegali görülmektedir. Patent duktus arteriyozus, persistan foramen ovale, hipoplastik sol kalp, hafif pulmoner stenoz, kardiyomiyopati, kardiyak ritm bozuklukları (uzun QT sendromu) da saptanabilmektedir.

Nörolojik ve gelişimsel bulgular: BWS tanısı alan hastalarda nöropsikomotor gelişim genellikle normaldir. Ciddi perinatal komplikasyonlar çoğunlukla prematürite veya tedavi edilmemiş hipoglisemiyle ilişkilidir.

Embriyonel tümör yatkınlığı: BWS'de tümör gelişimi hayatın ilk 8-10 yılında görülmektedir. En yüksek risk 5 yaş altındadır. Hayatın ilk dekadında embriyonel tümör gelişimi riski %8-10 olarak saptanmıştır. Tümör riski tipik olarak süt çocuğu döneminde, özellikle de yenidoğan döneminde en yüksektir, risk yaş arttıkça azalmaktadır. En sık Wilms tümörü (%40) olmakla birlikte hepatoblastom (%20), adrenal adenoma/karsinoma (%7), nöroblastom, rabdomyosarkom, pankreatoblastom, lösemi de görülebilmektedir. BWS tanısı ile takip edilen hastalarda en yüksek sıklıkta görülen Wilms tümörü (>%25), 11p15

paternal UPD ve IC1'deki hipermetilasyon sonucu tümör baskılayıcı gen olan *H19*'un ekspresyon kaybıyla gelişir. Tümör riskinin en düşük (<%5) olduğu vakalar IC2'de metilasyon kaybı olanlardır. IC2'de metilasyon kaybı Wilms tümörü dışındaki embriyonel tümörler ile de ilişkilidir. Kromozom 11p15'deki paternal UPD'nin izole hemihiperplazi ve Wilms tümörü ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Organomegali ve hemihiperplazinin *IGF2*'nin aşırı ekspresyonu nedeniyle tümörlere yatkınlık yarattığı düşünülmüştür.

Moleküler testler tanıyı desteklemekle birlikte tanı sadece klinik bulgularla konmaktadır (Tablo I). Moleküler testler, tümör gelişimi riskini belirlemede de yardımcı olmaktadır.

Prenatal Tanı

Fetal ultrasonografi (US) bulguları ya da tarama testlerinin yüksek riskle sonuçlanmasıyla BWS'den şüphe edilebilir. BWS'de ilk trimesterde bakılan *free beta human chorionic gonadotropin* (fbhcG) ve ikinci trimesterde bakılan alfa-fetoprotein (aFP) yüksek bulunmaktadır. İlk trimesterde bakılan *Pregnancy-Associated Plasma Protein A* (PAPP-A) ve ense kalınlığı ölçümü doğum kilosuyla korele olduğu için fetus makrozomik ise düzeyi artmaktadır. Gebelik takiplerinde omfalosel, böbrek anomalileri, makrozomi, hemihipertrofi, viseromegali, makroglossi, yarı damak, konjenital tümörler, plasental ağırlığın gestasyonel yaşa göre normalin ortalama iki katı olması, plasental mezenkimal displazi varlığı, umbilikal kordun normalden uzun ve kalın olması gibi bulgularla karşılaşılabilmektedir. Fetal makrozomi, polihidramniyos ve erken doğum oranı %50'lere kadar çıkmaktadır. Yardımcı üreme tekniği kullanılan fetuslarda BWS riski de artmaktadır. Genetik testler koryonik villüs veya da amniyotik sıvıdan elde edilen DNA'dan yapılabilir. Fetal makrozomi, polihidramniyos ve erken doğum oranı %50'lere kadar çıkmaktadır. Yardımcı üreme tekniği kullanılan fetuslarda BWS riski de artmaktadır. Genetik testler koryonik villüs veya da amniyotik sıvıdan elde edilen DNA'dan yapılabilir.

Antenatal testler erken postnatal dönemde BWS'de makroglossi nedeniyle oluşabilecek havayolu obstrüksiyonu ya da yenidoğan hipoglisemisi gibi bulgularına hazırlıklı olmak için de önemlidir.

Yardımcı Üreme Teknikleri

BWS tanısı konan hastalarda yardımcı üreme tekniği (*Assisted Reproductive Technologies*; ART) kullanılma oranı en az % 4 olarak saptanmıştır. ART'nin

11p15 lokusunda IC2'de metilasyon kaybına yol açtığı böylece BWS insidansını artırdığı belirtilmiştir. ART sırasında uygulanan over stimülasyonu protokolü, biyolojik teknikler, kültür ortamları ve embriyo transfer zamanının *imprinting* mekanizmasını etkileyebildiği düşünülmektedir.

Klinik Takip ve Tedavi Önerileri

BWS'den şüphelenilen veya tanı konan hastalar, BWS'nin komplikasyonları ve tümör gelişimi için takip edilmelidir.

- Tam kan sayımı, yenidoğan döneminde polisiteminin tespiti için önerilmektedir.
- Kreatinin, serum elektrolit ve hiperkalsiüminin tespiti için idrar kalsiyum/kreatinin oranına bakılmalı, bozukluk saptanırsa çocuk nefroloji uzmanına yönlendirilmelidir.
- Hipoglisemi tespiti için kan şekeri ölçümü önemlidir. Bebeğin sık beslenmesi, i.v. dekstrozu mayi, diazoksit, kortizol, glukagon, prednizolon, adrenalin, somatostatin tedavileri gerekebilir. Dirençli vakalarda subtotal pankreatektomi de yapılabilmektedir. Aileye hipoglisemi bulguları hakkında bilgi verilmelidir.
- aFP: Bu serum tümör belirteci hepatoblastom taraması için 4 yaşına kadar her 3 ayda bir bakılması önerilmektedir.
- Tiroid stimulan hormon, serbest T4 düzeyleri konjenital hipotiroidiyi dışlamak için önerilmektedir. Makrozomi, makroglossi ve umbilikal herni gibi hipotiroidi bulguları ile ortak bulgular olabilmektedir.
- Tam idrar tetkiki ve idrar yolu enfeksiyonu şüphesinde idrar kültürü yapılmalıdır.
- Abdomen US: Organomegali, malformasyonlar ve tümörlerin tespiti için yapılmalıdır. Wilms tümörü tespiti için 8 yaşına kadar her 3-4 ayda bir abdominal US ile takip önerilmektedir.
- EKG: Ritim bozuklukları ve uzun QT sendromunun tespiti için önerilir.
- EKO: Kardiyomegali ve kardiyak malformasyonların tespiti için önerilir.

- Ekstremiteler/omurilik direkt grafi görüntülemeleri
- Gelişimsel testler veya psikometrik değerlendirme ile nörobilişsel gecikme saptanan hastalar özel eğitime yönlendirilmelidir.
- Genetik konsültasyon: BWS'li çocuğu olan, riskli gebeliğı olan veya pozitif aile öyküsü olan ailelere genetik danışmanlık verilmelidir.
- Makroglossi veya yarı damak sebebiyle oluşabilecek beslenme güçlüklerinde uygun beslenme tüpleri kullanılmalı, solunum sıkıntısı gelişmemesi için hava yolu açıklığı sağlanmalıdır. Makroglossi, konuşma bozukluğına ve uyku apnesine neden olabileceğinden dil küçültme ameliyatları ve konuşma terapisi gerekli olabilmektedir.
- Hemihiperplazi ekstremiteler arasında önemli derecede uzunluk farkına yol açabilir. Ekstremiteler ve gövdeyi içeren hemihiperplaziler skolyoza neden olabilmektedir. Hastalar skolyoz, yürüme bozuklukları ve eklem sorunları varlığında ortopediste yönlendirilmelidir.

Prognoz

BWS tanılı hastaların çoğı fiziksel ve gelişimsel olarak normaldir. Hastaların yaklaşık %20'si perinatal dönemde prematürite, makroglossinin komplikasyonları ve nadiren de kardiyomiyopati nedeniyle yaşamalarını yitirmektedir.

Ayrııcı Tanı

- Sotos Sendromu
- Simpson-Golabi-Behmel Sendromu
- Perlman Sendromu
- Weaver Sendromu
- Bannayan-Ruvalcaba-Riley Sendromu
- Proteus Sendromu
- Klippel-Trenaunay-Weber Sendromu
- Nörofibromatozis tip 1
- Maternal diabetes mellitus

- Costello Sendromu
- Mukopolisakkaridoz tip 6 (Maroteaux Lamy Sendromu)

Mezenkimal Tümörler

Yumuşak doku sarkomları, primitif mezenkimden kaynaklanan çizgili veya düz kas, sinir, yağ, damarsal dokular ve diğer destek dokulara farklılaşma potansiyeli gösteren heterojen bir grup malign hastalıktır. Tüm çocukluk çağı kanserlerinin %7,4'ünü yumuşak doku sarkomları oluşturmaktadır. Yumuşak doku sarkomlarından ise en sık rabdomiyosarkom (RMS) görülmektedir. Diğer yumuşak doku sarkomları; sinoviyal sarkom (en sık), fibrosarkom, malign fibröz histiyositom ve nörojenik tümörlerdir.

Rabdomiyosarkom

RMS, embriyonal mezenkimden kaynaklanan ve çizgili kasa farklılaşma potansiyeli gösteren malign bir tümördür. Ancak çizgili kas olmayan yerlerde de görülür. Çocukluk çağında en sık görülen yumuşak doku sarkomu RMS'dir.

Tümör yerleşimi hastanın yaşına ve tümörün tipine göre değişebilmektedir. En sık (%25) baş ve boyunda, daha sonra sırasıyla genitoüriner sistemde, ekstremitelerde, orbitada ve daha pek çok yerde görülebilmektedir. Ekstremitelerde görülen lezyonlar daha çok büyük çocuklarda görülür ve alveoler histolojiye sahiptir.

RMS'un üç histolojik tipi vardır. Bunlar; embriyonel tip, botryoid tip, alveoler tip. En sık (%60) görülen tip embriyonel iken en kötü prognoza sahip olan alveolar tiptir.

Hastalık semptomları tümörün bulunduğu yere ve normal yapılarda oluşturduğu obstrüksiyona göre değişir. Ağrılı veya ağrısız şişlik olabilir.

Biyopsi materyalinin mikroskopik görünümü (hücresel özellikler ve oluşturduğu patern), immünohistokimyasal inceleme ve *PAX/FOXO1* ekspresyonu ile konmaktadır.

Tümörün risk sınıflandırması, evresi, histolojisi, büyüklüğü, yeri, invazyon durumu, lenf bezlerinin tutulumu, metastaz varlığı dikkate alınarak cerrahi, kemoterapi ve radyoterapi uygulanmaktadır. Tedavi; çocuk onkoloji doktoru,

çocuk cerrahı, radyasyon onkolojisi doktoru ve diğer cerrahi bölümlerin doktorlarının da katılımıyla gerçekleşir.

Prognozu hastanın yaşı, primer tümörün yeri, yayılımı, histolojisi, füzyon proteinin ekspresyonu belirler.

Tablo I. *BWS'de majör ve minor klinik bulgular (2 major + 1 minör veya 3 major kriter tanı koymak için yeterlidir.)*

Majör bulguları

- Karın duvarı defekti: Omfalosel (eksomfalos), umbilikal herni
- *Makroglossi*
- *Neonatal makrozomi* (vücut ağırlığı ve boy >90p)
- Postnatal aşırı büyüme (boy/uzunluk >90/97 p)
- Tek taraflı veya iki taraflı kulak memesinin önünde çizgilenmeler ve kulak kepçesinin arkasında pitler
- İntraabdominal viseromegali (*karaciğer, böbrekler, dalak, pankreas, adrenal bezler*)
- Çocukluk çağında embriyonel tümör
- Hemihiperplazi
- Adrenal fetal korteksin sitomegalisi (genellikle bilateral ve diffüz)
- Üriner trakt ve renal anormallikler (kist, nefrokalsinozis)
- Aile hikayesinin pozitif olması
- Yarı damak

Minör Bulguları

- Gebelikte *polihidramnios*, büyük plasenta, kalınlaşmış umbilikal kord olması ve *erken doğum hikayesi*
- Neonatal hipoglisemi
- Nevus flammeus
- Kardiyak anormallikler (*Kardiyomegali*, yapısal kardiyak anomaliler, hipertrofik kardiyomiopati)
- Karakteristik yüz görünümü (Gözler belirgin, yüzün orta kısmı hipoplazik, mandibula büyük)
- Polidaktili
- Birden fazla meme ucu olması
- Diastazis rekti
- İleri kemik yaşı

Not: Vakada saptanan klinik bulgular italik yazı ile belirtilmiştir.

Kaynaklar

1. Beckwith J. Extreme cytomegaly of the adrenal fetal cortex, hyperplasia of the kidneys and pancreas, and Leydig-cell hyperplasia: another syndrome? 1963.
2. Bilgin B, Utine GE. Beckwith-Wiedemann Sendromu. *Cocuk Sagligi ve Hastaliklari Dergisi* 2014;57(2).
3. Blik J, Alders M, Maas SM, Oostra R-J, Mackay DM, van der Lip K, Callaway JL, Brooks A, van't Padje S, Westerveld A. Lessons from BWS twins: complex maternal and paternal hypomethylation and a common source of haematopoietic stem cells. *European Journal of Human Genetics* 2009;17(12):1625-1634.
4. Blik J, Maas SM, Ruijter JM, Hennekam RC, Alders M, Westerveld A, Mannens MM. Increased tumour risk for BWS patients correlates with aberrant H19 and not KCNQ1OT1 methylation: occurrence of KCNQ1OT1 hypomethylation in familial cases of BWS. *Human molecular genetics* 2001;10(5):467-476.
5. Blohm M, Vesterling-Hörner D, Calaminus G, Göbel U. Alpha1-fetoprotein (AFP) reference values in infants up to 2 years of age. *Pediatric hematology and oncology* 1998;15(2):135-142.
6. Borstlap WA, de Wilde, P.C.M. . Macroglossia in Beckwith-Wiedemann syndrome. *J Craniomaxillofac Surg* 2000;28:9.
7. Brioude F, Lacoste A, Netchine I, Vazquez M-P, Auber F, Audry G, Gauthier-Villars M, Brugieres L, Gicquel C, Le Bouc Y. Beckwith-Wiedemann syndrome: growth pattern and tumor risk according to molecular mechanism, and guidelines for tumor surveillance. *Hormone Research in Paediatrics* 2013;80(6):457-465.
8. Choufani S, Shuman C, Weksberg R. Beckwith-Wiedemann syndrome. 2010. Wiley Online Library. p 343-354.
9. Cohen Jr MM. Beckwith-Wiedemann syndrome: historical, clinicopathological, and etiopathogenetic perspectives. *Pediatric and Developmental Pathology* 2005;8(3):287-304.
10. Cooper WN, Luharia A, Evans GA, Raza H, Haire AC, Grundy R, Bowdin SC, Riccio A, Sebastio G, Blik J. Molecular subtypes and phenotypic expression of Beckwith-Wiedemann syndrome. *European Journal of Human Genetics* 2005;13(9):1025-1032.
11. DeBaun MR, Niemitz EL, Feinberg AP. Association of in vitro fertilization with Beckwith-Wiedemann syndrome and epigenetic alterations of LIT1 and H19. *The American Journal of Human Genetics* 2003;72(1):156-160.
12. DeBaun MR, Siegel MJ, Choyke PL. Nephromegaly in infancy and early childhood: a risk factor for Wilms tumor in Beckwith-Wiedemann syndrome. *The Journal of pediatrics* 1998;132(3):401-404.
13. Eggermann T, Algar E, Lapunzina P, Mackay D, Maher ER, Mannens M, Netchine I, Prawitt D, Riccio A, Temple IK. Clinical utility gene card for: Beckwith-Wiedemann syndrome. *European Journal of Human Genetics* 2014;22(3):1-4.
14. Elliott M, Bayly R, Cole T, Temple IK, Maher ER. Clinical features and natural history of Beckwith-Wiedemann syndrome: presentation of 74 new cases. *Clinical genetics* 1994;46(2):168-174.

15. Engstrom W, Lindham S, Schofield P. Wiedemann-Beckwith syndrome. *European journal of pediatrics* 1988;147:450-457.
16. Gaston V, Le Bouc Y, Soupre V, Burglen L, Donadieu J, Oro H, Audry G, Vazquez M-P, Gicquel C. Analysis of the methylation status of the KCNQ 1 OT and H 19 genes in leukocyte DNA for the diagnosis and prognosis of Beckwith-Wiedemann syndrome. *European Journal of Human Genetics* 2001;9(6):409-418.
17. Gicquel C, Gaston V, Mandelbaum J, Siffroi J-P, Flahault A, Le Bouc Y. In vitro fertilization may increase the risk of Beckwith-Wiedemann syndrome related to the abnormal imprinting of the KCNQ1OT gene. *American journal of human genetics* 2003;72(5):1338.
18. Goldman M, Shuman C, Weksberg R, Rosenblum ND. Hypercalciuria in Beckwith-Wiedemann syndrome. *The Journal of pediatrics* 2003;142(2):206-208.
19. Goldman M, Smith A, Shuman C, Caluseriu O, Wei C, Steele L, Ray P, Sadowski P, Squire J, Weksberg R. Renal abnormalities in beckwith-wiedemann syndrome are associated with 11p15. 5 uniparental disomy. *Journal of the American Society of Nephrology* 2002;13(8):2077-2084.
20. Gosden R, Trasler J, Lucifero D, Faddy M. Rare congenital disorders, imprinted genes, and assisted reproductive technology. *The Lancet* 2003;361(9373):1975-1977.
21. Greer KJ, Kirkpatrick SJ, Weksberg R, Pauli RM. Beckwith-Wiedemann syndrome in adults: Observations from one family and recommendations for care. *American Journal of Medical Genetics Part A* 2008;146(13):1707-1712.
22. Guanciali-Franchi P, Di Luzio L, Iezzi I, Celentano C, Matarrelli B, Liberati M, Palka G. Elevated maternal serum α -fetoprotein level in a fetus with Beckwith-Wiedemann syndrome in the second trimester of pregnancy. *Journal of prenatal medicine* 2012;6(1):7.
23. Gurrieri F, Zollino M, Oliva A, Pascali V, Orteschi D, Pietrobono R, Camporeale A, Vidal MC, Partemi S, Brugada R. Mild Beckwith-Wiedemann and severe long-QT syndrome due to deletion of the imprinting center 2 on chromosome 11p. *European Journal of Human Genetics* 2013;21(9):965-969.
24. Halliday J, Oke K, Breheny S, Algar E, Amor DJ. Beckwith-Wiedemann syndrome and IVF: a case-control study. *The American Journal of Human Genetics* 2004;75(3):526-528.
25. Hawkins DS, Spunt SL, Skaek SX. Children's Oncology Group's 2013 blueprint for research: Soft tissue sarcomas. *Pediatric blood & cancer* 2013;60(6):1001-1008.
26. Hedborg F, Holmgren L, Sandstedt B, Ohlsson R. The cell type-specific IGF2 expression during early human development correlates to the pattern of overgrowth and neoplasia in the Beckwith-Wiedemann syndrome. *The American journal of pathology* 1994;145(4):802.
27. Henry I, Bonaiti-Pellie C, Chehensse V, Beldjord C, Schwartz C, Utermann G, Junien C. Uniparental paternal disomy in a genetic cancer-predisposing syndrome. *Nature* 1991;351(6328):665-667.
28. Ibrahim A, Kirby G, Hardy C, Dias RP, Tee L, Lim D, Berg J, MacDonald F, Nightingale P, Maher ER. Methylation analysis and diagnostics of Beckwith-Wiedemann syndrome in 1,000 subjects. *Clinical epigenetics* 2014;6(1):1.

29. Kagan KO, Berg C, Dufke A, Geipel A, Hoopmann M, Abele H. Novel fetal and maternal sonographic findings in confirmed cases of Beckwith–Wiedemann syndrome. *Prenatal diagnosis* 2015;35(4):394-399.
30. Kimura Y, Kamada Y, Kimura S. Anesthetic management of two cases of Beckwith–Wiedemann syndrome. *Journal of anesthesia* 2008;22(1):93-95.
31. Kliegman RM, Stanton B, Geme JS, Schor NF, Behrman RE. *Nelson textbook of pediatrics*. Elsevier Health Sciences; 2015. 2468-2470 p.
32. Maher ER, Afnan M, Barratt CL. Epigenetic risks related to assisted reproductive technologies: Epigenetics, imprinting, ART and icebergs? *Human Reproduction* 2003;18(12):2508-2511.
33. Milani D, Pezzani L, Tabano S, Miozzo M. Beckwith–Wiedemann and IMAGe syndromes: two very different diseases caused by mutations on the same gene. *Appl Clin Genet* 2014;7:169-75.
34. Munns C, Batch J. Hyperinsulinism and Beckwith–Wiedemann syndrome. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition* 2001;84(1):F67-F69.
35. Mussa A, Di Candia S, Russo S, Catania S, De Pellegrin M, Di Luzio L, Ferrari M, Tortora C, Meazzini MC, Brusati R, et al. Recommendations of the Scientific Committee of the Italian Beckwith–Wiedemann Syndrome Association on the diagnosis, management and follow-up of the syndrome. *European Journal of Medical Genetics* 2016;59(1):52-64.
36. Mussa A, Peruzzi L, Chiesa N, De Crescenzo A, Russo S, Melis D, Tarani L, Baldassarre G, Larizza L, Riccio A. Nephrological findings and genotype–phenotype correlation in Beckwith–Wiedemann syndrome. *Pediatric Nephrology* 2012;27(3):397-406.
37. Mussa A, Russo S, De Crescenzo A, Freschi A, Calzari L, Maitz S, Macchiaiolo M, Molinatto C, Baldassarre G, Mariani M. (Epi) genotype–phenotype correlations in Beckwith–Wiedemann syndrome. *European Journal of Human Genetics* 2015.
38. Pettenati M, Haines J, Higgins R, Wappner R, Palmer C, Weaver D. Wiedemann–Beckwith syndrome: presentation of clinical and cytogenetic data on 22 new cases and review of the literature. *Human genetics* 1986;74(2):143-154.
39. Rump P, Zeegers M, Van Essen A. Tumor risk in Beckwith–Wiedemann syndrome: A review and meta-analysis. *American Journal of Medical Genetics Part A* 2005;136(1):95-104.
40. Schieve LA, Rasmussen SA, Buck GM, Schendel DE, Reynolds MA, Wright VC. Are children born after assisted reproductive technology at increased risk for adverse health outcomes? *Obstetrics & Gynecology* 2004;103(6):1154-1163.
41. Shuman C, Smith AC, Steele L, Ray PN, Clericuzio C, Zackai E, Parisi MA, Meadows AT, Kelly T, Tichauer D. Constitutional UPD for chromosome 11p15 in individuals with isolated hemihyperplasia is associated with high tumor risk and occurs following assisted reproductive technologies. *American Journal of Medical Genetics Part A* 2006;140(14):1497-1503.
42. Tan TY, Amor DJ. Tumour surveillance in Beckwith–Wiedemann syndrome and hemihyperplasia: a critical review of the evidence and suggested guidelines for local practice. *Journal of paediatrics and child health* 2006;42(9):486-490.

43. Timmerman E, Pajkrt E, Snijders R, Bilardo C. High macrosomia rate in healthy fetuses after enlarged nuchal translucency. *Prenatal diagnosis* 2014;34(2):103-108.
44. Van Lierde K, Mortier G, Huysman E, Vermeersch H. Long-term impact of tongue reduction on speech intelligibility, articulation and oromyofunctional behaviour in a child with Beckwith–Wiedemann syndrome. *International journal of pediatric otorhinolaryngology* 2010;74(3):309-318.
45. Weksberg R, Nishikawa J, Caluseriu O, Fei Y-L, Shuman C, Wei C, Steele L, Cameron J, Smith A, Ambus I. Tumor development in the Beckwith–Wiedemann syndrome is associated with a variety of constitutional molecular 11p15 alterations including imprinting defects of KCNQ1OT1. *Human molecular genetics* 2001;10(26):2989-3000.
46. Weksberg R, Shuman C, Beckwith JB. Beckwith-Wiedemann syndrome. *European Journal of Human Genetics* 2010;18(1):8-14.
47. Weksberg R, Shuman C, Smith AC. Beckwith–Wiedemann syndrome. 2005. Wiley Online Library. p 12-23.
48. Weng EY, Moeschler JB, Graham JM. Longitudinal observations on 15 children with Wiedemann-Beckwith syndrome. *American journal of medical genetics* 1995;56(4):366-373.
49. Wiedemann H. Familial Malformation Complex with Umbilical Hernia and Macroglossia--a "New Syndrome"? *Journal de génétique humaine* 1964;13:223.
50. Williams DH, Gauthier DW, Maizels M. Prenatal diagnosis of Beckwith–Wiedemann syndrome. *Prenatal diagnosis* 2005;25(10):879-884.

HİDROPS FETALİS VE AİLESEL HEMOFAGOSİTİK SENDROM

Hilâl AKBAŞ*, Şule ÜNAL**, Zuhale AKÇÖREN***, Murat YURDAKÖK****

OLGU SUNUMU

Aralarında akrabalık olmayan 24 yaşındaki sağlıklı baba ve 23 yaşındaki sağlıklı annenin ikinci gebeliğinden birinci yaşayan çocuğu olarak prenatal 33 haftalıkken yapılan ultrasonografide (USG) hepatosplenomegali ve asit saptanması üzerine sezaryen ile 2380 g doğduğu, birinci ve beşinci dakika Apgar skorunun sırasıyla 7 ve 9 olduğu, doğar doğmaz ağladığı, morarmasının olmadığı, inlemesi üzerine nazal *continuous positive airway pressure* (nCPAP) ile izlendiği, akut faz reaktanlarının yüksek olduğu, konjenital pnömoni ayırt edilemeyerek penisilin ve gentamisin tedavileri başlandığı, abdomen USG’de hepatosplenomegali, asit ve plevral efüzyon saptandığı, hidrops fetalis etiyo-lojisine yönelik araştırılmaya başlandığı, hepatosplenomegali, ferritin yüksekliği, trombositopeni ve fibrinojen düşüklüğü saptandığı, hemofagositik lenfositosis tanısı ile eksitüs olan kardeşi olması üzerine ileri inceleme ve tedavi amacı ile hastanemize gönderildiği öğrenildi.

Annenin ilk gebeliğinden olan bebeğin iki aylıkken ateş şikayeti ile Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji ve Onkoloji Eğitim Araştırma Hastanesi’ne götürüldüğünde pansitopenik olduğu, karaciğer ve dalak büyüklüğü tespit edildiği, ferritin, trigliserid kan düzeyinin yüksek bulunduğu, kemik

* 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

*** Pediatri doçenti, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Patoloji Bilim Dalı

**** Pediatri profesörü, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Yenidoğan Ünitesi

iliği aspirasyon yaymasında hemofagositik hücre görüldüğü, hemofagositik lenfhistiositoz (HLH) tanısı konduğu, HLH 2004 protokolü başlandığı, olası sekonder hemofagositik sendrom nedenlerinden metabolik hastalıklar için incelendiği, patolojik bulgu saptanmadığı, immün yetmezlikler ve enfeksiyonlar yönünden araştırması devam ederken tedavinin on sekizinci gününde kaybedildiği, primer hemofagositik sendrom düşünülerek hastanemize gönderilen ve hastanın ölümünden sonra sonuçlanan gen analizi sonucunun *homozigot perforin W374X gen mutasyonu* olduğu öğrenildi.

Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesine genel durumu kötü olarak kabul edilen hastanın ilk fizik muayenesinde nabız 120/dk, kan basıncı 74/47 mmHg, solunum sayısı 56/dk, vücut ağırlığı 2330 gr (50-90 p), baş çevresi 31 cm (50-90 p) idi. Turgor tonus bozuk, ciltte sklerem, sakral bölgede 3x4 cm boyutlarında mongol lekesi, alt ekstremitelerde, sırtta ve gövdede yaygın peteşi, subkostal ve interkostal retraksiyonlar, karında distansiyon saptandı. Karaciğer kosta altında 4 cm, dalak kosta altı 5 cm palpe edildi. Pulmoner odakta II/VI sistolik üfürüm ve labium majuslarda belirgin ödem saptandı.

Hasta kabulünün hemen ardından solunum arresti oldu, entübe edilerek mekanik ventilatöre bağlandı. Septik taraması yapıldı. Ciltte skleremi olan, çevreye ilgisi azalmış ve yenidoğan refleksleri zayıf olan hastaya meropenem, vankomisin ve amikasin tedavileri başlandı. Pansitopenik olduğu görülen hastanın böbrek ve karaciğer fonksiyonlarına yönelik biyokimyasal incelemeleri tamamlanamadı, kardiyopulmoner arrest oldu. Canlandırma işlemine yanıt vermeyen hasta eksitus kabul edildi.

Ailenin üçüncü çocuğu için gebeliğin sekizinci haftasında başvurduğu, fetusta intrauterin on birinci haftada homozigot perforin gen mutasyonu saptandığı, fakat ailenin terapötik abortusu kabul etmediği, hastaya İngiltere'den %100 uyumlu donör bulunduğu ve doğumdan sonra kemik iliği transplantasyonu yapıldığı, engraftman olduğu, fakat hastanın akciğer kaynaklı nedenlerle kaybedildiği, ailenin dördüncü çocuğunda prenatal dönemde homozigot perforin gen mutasyonu saptandığı, hastanemizde doğduğu ve kemik iliği transplantasyonu yapıldığı, transplantasyon ilişkili enfeksiyon nedeniyle kaybedildiği öğrenildi.

Hastanın ailesinden tam otopsi için onam alındı.

POSTMORTEM İNCELEME BULGULARI

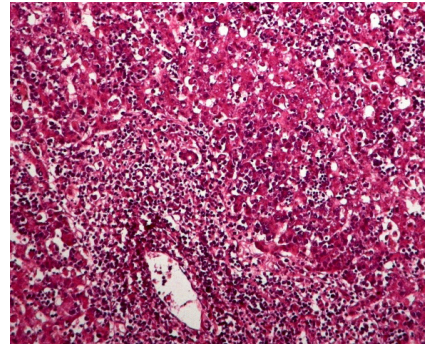
Vakaya tam otopsi yapıldı. Dış incelemede hidrops ile uyumlu yaygın cilt altı ödem, asit ve plevral efüzyon, hepatomegali (Resim 1), splenomegali ve bu organların kesit yüzlerinde nekroz alanları saptandı.

Mikroskopik incelemede karaciğer, dalak, lenf nodları, kemik iliği, her iki böbrek ve pankreasta hemofagositozun da eşlik ettiği yaygın lenfohistiositik infiltrasyon gözlemlendi (Resim 2 ve 3). İnfiltrasyon karaciğer ve dalakta oldukça belirgindi, ayrıca geniş nekroz alanları dikkati çekti. Akciğerde interstisyel alanlardaki lenfohistiositik infiltrasyonun yanı sıra, yama şeklinde intraalveoller kanama, fokal interstisyel ve subplevral amfizem ve alveollerin lümeninde hyalen membranlar saptandı (Resim 4). Kalpte ve gastrointestinal sistemde submukozada hafif şiddette lenfohistiositik infiltrasyon vardı. Santral sinir sisteminde beyin zarlarında lenfohistiositik infiltrasyon (Resim 5), serebellumda ve beyin parankiminde kanama odakları, ponsta hipoksiye ikincil nöronal nekroz ile uyumlu karyoreksis izlendi.

Bulgular perforin geninde homozigot *W374X* mutasyonunun da gösterildiği familial hemofagositik lenfohistiositoz ile uyumludur. Hidropsun yanı sıra, bulguların postnatal 2. günde bu kadar yaygın ve şiddetli olması, ayrıca santral sinir sistemindeki hipoksiye ikincil değişiklikler, hastalığın intrauterin dönemde başladığını göstermektedir. Vaka, yaygın lenfohistiositik infiltrasyon ve pulmoner yetmezliğe ikincil gelişen hipoksinin neden olduğu çoklu organ yetmezliği sonucu kaybedilmiştir.



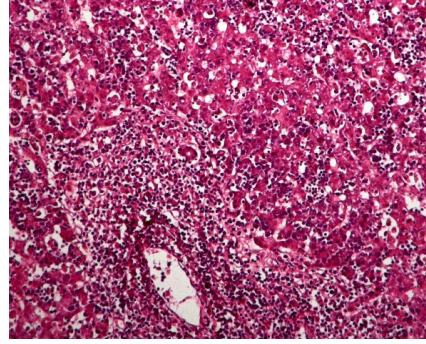
Resim 1: Karaciğer: Masif hepatomegali (Ağırlık: 145 gr; N: 70 gr) ve kapsül altında nekroz odakları gözleniyor.



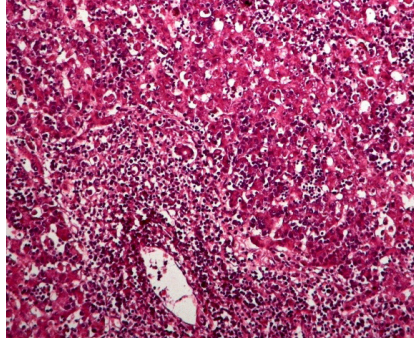
Resim 2: Karaciğer: Portal alanlarda ve sinüzoidlerde yaygın lenfohistiositik infiltrasyon mevcut.



Resim 3: Böbrek: İnfantil glomerüller ve lenfohistiositik infiltrasyon odakları izleniyor.



Resim 4: Akciğer: İnterstisyel lenfohistiositik infiltrasyon ve alveollerin lümeninde hyalen membranlar gözleniyor.



Resim 5: Beyin: Serebellumda subaraknoid membranda lenfohistiositik infiltrasyon ve hemofagositik hücreler izleniyor.

HİDROPS FETALİS

Hidrops fetalis, fetal ekstrasvasküler alanlarda ve vücut boşluklarında sıvı toplanması ile karakterizedir. Genel deri kalınlığının 5 mm'den fazla olması, placentel büyüme, perikardiyal veya plevral efüzyon veya asit ile karakterizedir. Non-immun hidrops fetalis (Rh alloimmunizasyonuna bağlı olmayan hidrops fetalis olguları) olguların %85'inden fazlasını oluşturur. Etkilenen vakaların dağılımına bakacak olursak birkaç alt gruba ayırabilir:

- Kardiyovasküler nedenler (%20,1)
- Hematolojik nedenler (%9,3)

- Kromozom anomalileri (%9,0)
- Sendromik hastalıklar (%5,5)
- Lenfatik displazi (%15)
- Kalıtsal metabolik hastalıklar (%1,3)
- Enfeksiyonlar (%7,0)
- Toraks malformasyonları (%2,3)
- Üriner sistem malformasyonları (%0,9)
- Toraks dışında yerleşim gösteren tümörler (%0,7)
- İkizden ikize transfüzyon sendromu (%4,1)
- Gastrointestinal hastalıklar (%1,3)
- Çeşitli nedenler (%3,6)
- İdiopatik nedenler (%19,8)

Non-immün hidrops fetalise en sık neden olan hematolojik hastalıklar alfa talasemi ve fetomaternal transfüzyonlardır. Hidrops fetalis, prenatal USG ile kolayca teşhis edilmesine rağmen etiyolojik mekanizmaları sayıca fazladır ve tanı koymak güçtür. Rhesus immünglobulininin elde edilmesi ile immün kaynaklı fetal anemiler azalsa da non-immün nedenlere bağlı (piruvat kinaz eksikliği, enfeksiyonlar (sitomegalovirus, parvovirus B19), fetomaternal kanama veya hemoglobin bozuklukları) hidrops vakaları görülmektedir . HLH'de gelişen hidrops fetalis, yenidoğan döneminde gelişen fetal anemiye bağlı gerçekleştiği düşünülebilir.

HLH, T hücrelerinin kontrolsüz aktivasyonu ile sitotoksik yolak disfonksiyonun yol açtığı çoklu organ hasarı olarak tanımlanabilir. Bu hastalığın kilit noktası doğal öldürücü hücrelerin ve sitotoksik T hücrelerinin fonksiyonunun bozulmasıdır. HLH, non-immün hidrops fetalise yol açan nadir hematolojik nedenlerden biridir. Bu bebeklerde hepatosplenomegali, ateş, sitopeni ve hipofibrinojemi daha belirgindir. HLH, primer ve sekonder olmak üzere ikiye ayrılır. Primer HLH ailesel olarak da adlandırılır ve genelde 2 yaşından önce bazen yenidoğan döneminde görülse de sekonder HLH herhangi bir yaşta görülebilir ve kendiliğinden geçebilir. HLH kriterleri 7 günden uzun süren ateş,

splénomegali, 2 yada 3 hücre serisinde sitopeni (hiposellüler ya da displastik kemik iliği olmadan) hipertrigliseridemi ve/veya hipofibrinojemi, kemik iliği, dalak yada lenf nodunda hemofagositozun histopatolojik olarak gösterilmesidir.

HLH’de ana histopatolojik bulgu karaciğer, dalak, lenf nodu, kemik iliği ve merkezi sinir sisteminin T lenfositler ve histiyositler ile yaygın infiltrasyonudur. Hisitositlerin sitolojik olarak malignite gösterdiklerine dair bulgu bulunmamaktadır. Primer ya da sekonder HLH arasında histolojik olarak fark bulunmaktadır³.

Ailesel HLH’ye yol açan dört farklı mutasyon bildirilmiştir.

- 1- Ailesel Hemofagositik Lenfohistiyostoz Tip 2: Ailesel HLH vakalarının %20-50’sini kapsamaktadır. Perforin genindeki mutasyonlar (*PRF1*) bu fenotipten sorumludur. 2014’e kadar bu gen lokusunda 120’den fazla mutasyon tanımlanmıştır.
- 2- Ailesel Hemofagositik Lenfohistiyostoz Tip 3: Bu tip HLH’de sekreter granüllerin plazma membranına füzyonunu ve perforin, granzim enzimlerinin sinaptik aralığa salınımını sağlayan uzun bir protein olan Munc13-4 sentezini sağlayan *UNC13D* mutasyonu yol açar.
- 3- Ailesel Hemofagositik Lenfohistiyostoz Tip 4: SNARE protein Syntaxin 11 proteinin üretilmesini sağlayan *STX11* genindeki mutasyonların yol açtığı tiptir.
- 4- Ailesel Hemofagositik Lenfohistiyostoz Tip 5: *STXBP2* gen mutasyonunun yol açtığı HLH tipidir. Bu tip, bazı klinik bulgular ile diğerlerinden ayrılır. Kronik ishal, gastroösefageal reflü, karın ağrısı gibi gastrointestinal semptomlar birçok hastada görülebilir. Bir hastada da renal tübüler disfonksiyon tespit edilmiştir. *STXBP2* proteinindeki mutasyon nötrofillerdeki defektif granül mobilizasyonundan sorumludur.

HLH ile ilişkili genetik immün yetmezlikler

- 1- X-linked lenfoproliferatif hastalık tip 1 (Duncan hastalığı): SLAM-ilişkili protein (SAP) üretimini sağlayan *SH2D1A* genindeki mutasyonun yol açtığı immün yetmezliktir. Epstein Barr virüs enfeksiyonu

gibi normalde kendini sınırlayan enfeksiyonlarda HLH gelişim riskini artırır.

- 2- X-linked lenfoproliferatif sendrom 2: X-linked apoptozis protein (XIAP) proteini kodlayan *BIRC4* gen mutasyonunun yol açtığı bir sendromdur.

Tablo I. HLH 2004 tanı kriterleri

Moleküler çalışma ile bilinen bir mutasyonun gösterilmesi **ya da**

Klinik ve laboratuvar kriterleri

- Ateş
- Splenomegali
- Sitopeni (periferik kan elemanlarından en az 2 tanesini etkilemiş olmalı)
 - Hemoglobin < 9 gr/dl (infantlar ve yenidoğanlar için < 10 gr/dl)
 - Trombosit <100.000/mm³
 - Nötrofil < 1000/mm³
- Hipertrigliseridemi ve/veya hipofibrinojenemi (açlık trigliseridi ≥ 265 mg/dl, fibrinojen $\leq 1,5$ g/l)
- Kemik iliği, dalak ya da lenf nodu patolojik incelemelerinde hemofagositozun gösterilmesi
- NK hücre aktivitesinin azalması ya da yokluğu
- Ferritin >500 mg/l
- Çözünbilir IL-2 reseptörü (sCD25) $\geq 2,400$ U/ml

HLH tedavisinde amaç hiperenflamatuvar durumu baskılamaktır. Eğer hasta-
da genetik defekt varsa hematopoetik kök hücre nakli de tedavi yöntemlerin-
den biridir. Literatürde prenatal 24 haftalıkken USG ile hidrops fetalis tanısı
alan, HLH tanısı ile kaybedilen 2 kardeş hikayesi olan bir vakaya aile onayı ile
in utero kemoterapi verildiği ve doğumdan sonra kök hücre transplantasyonu
yapıldığı bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Bechara E, Dijoud F, Bertrand Y, Pondarre C. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis With Munc13-4 Mutation: A Cause of Recurrent Fatal Hydrops Fetalis. *Pediatrics* 2011;128:e251.
2. Bellini C, Donarini G, Paladini D, Grazia MC, Bellini T, Ramenghi AL, Hennekam RC. Etiology of non-immune hydrops fetalis: an update. *Am J Med Genet Part A* 2015 167A:1082–1088.
3. Decaminada N, Cappellini M, Mortilla M, Giudice ED, Sieni E. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis: clinical and neuroradiological findings and review of the literature. *Childs Nerv Syst* (2010) 26:121–127
4. Malloy CA, Polinski C, Alkan S, Manera R, Challapalli M. Perinatal/Neonatal Case Presentation: hemophagocytic lymphohistiocytosis presenting with nonimmune hydrops fetalis. *Journal of Perinatology* 2004; 24:458–460
5. Shah AJ, Kapoor N, Cooper RN, Crooks GM, Lenarsky C, Abdel-Azim H, Yu S, Wilson K et al. Pre- and Post-Natal Treatment of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2009 January ; 52(1): 139–142. doi:10.1002/pbc.21778.
6. Sieni E, Cetical V, Hackmann Y, Conglio ML, Ros MD, Ciambotti B, Pende D, Griffiths G, Arico M. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis: when rare diseases shed light on immune system functioning. *Frontiers in immunology* Doi: 10.3389/fimmu.2014.00167
7. Yetgin S, Aytac S, Gurakan F and Yurdakök M. Perinatal/Neonatal Case Presentation: Nonimmune hydrops fetalis in two cases of consanguineous parents and associated with hereditary spherocytosis and hemophagocytic hystiocytosis. *Journal of Perinatology* (2007) 27, 252–254
8. Yurdakök M. Non-immune hydrops fetalis. *J Pediatr Neonat Individual Med* 2014; 3: e030214

KARDİYOMİYOPATİLİ BİR HASTADA KORONAVİRÜS ENFEKSİYONU

Zeynep BALIK*, Mehmet Ceyhan**, Şafak GÜÇER***

OLGU SUNUMU

Daha önce benzer şikayeti olmayan dokuz yaşında, kız hastanın ilk defa Aralık 2014’de ateş ve kusma şikayetleriyle başvurduğu bir merkezde, üst solunum yolu enfeksiyonu düşünüldüğü, oral antibiyotik tedavisi başlandığı, ertesi gün kusma şikayetinde artış, öksürük ve halsizlik geliştiği, başka bir merkeze başvurduğu, intravenöz sıvı tedavisi verildiği, antibiyotik tedavisine devam edilmesinin önerildiği, bir gün sonra kontrole çağırıldığında çekilen akciğer grafisinde sağ parakardiyak infiltrasyon görüldüğü, pnömoni olarak değerlendirildiği, intravenöz antibiyotik tedavisi önerildiği ancak ailenin yatışı kabul etmeyip hastanemiz çocuk acil polikliniğine başvurduğu, sulu ishal şikayetinin de başladığı, genel durumunun bozuk olduğu öğrenildi. Aralarında akrabalık olmayan yirmi altı yaşında sağlıklı anne ve otuz bir yaşında sağlıklı babanın üçüncü çocuğu olarak, zamanında, normal spontan vajinal yol ile 2800 gr doğduğu, doğar doğmaz ağladığı, morarmasının olmadığı, on dört yaşında sağlıklı erkek ve on altı yaşında sağlıklı kız kardeşlerinin olduğu, aşılarının ülkemiz aşı takvimine uygun olarak yapıldığı, ailede bilinen hastalık ya da ani kardiyak ölüm öyküsünün bulunmadığı öğrenildi. Fizik muayenede genel durumu kötü, letarjik görünümdeydi. Vücut sıcaklığı 35°C, nabız 134/dk, solunum 40/dk olan hastanın kan basıncı ölçülemedi. Vücut ağırlığı 40 kg (90-97p), boy 140 cm (75-90p). Glasgow koma skoru: 10’du, dudakları ve parmaklar siyanoze, solunumu yüzeyel ve düzensiz, bilateral yaygın krepitan

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

** Pediatri profesörü, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara.

***Pediatri profesörü, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Patoloji Bölümü, Ankara.

ralleri duyulan hastanın, batında yaygın hassasiyeti mevcuttu, diğer sistem muayeneleri doğal bulundu. Bir gün önceki akciğer grafisi hastanemizde değerlendirildiğinde infiltrasyon ile birlikte kardiyomegali de görüldü. Hasta, şok ve dilate kardiyomiyopati ön tanılarıyla entübe edilerek çocuk yoğun bakım ünitesine yatırıldı. Transaminaz yüksekliği, kan gazında metabolik asidoz ve koagülasyon parametrelerinde de bozukluk saptandı. Septik şok dışlanmadığından vankomisin, amikasin ve meropenem başlandı. Karın ultrasonografisinde bilateral plevral efüzyon ve karın içi serbest sıvı saptandı. Ekokardiyografide (EKO) kalbin oldukça dilate görünümde, kasılmasının kötü olduğu, üçüncü derece mitral ve triküspit yetmezlik olduğu görüldü. Hastaya dopamin, adrenalin ve deksametazon tedavileri başlandı. İzlemde kardiyopulmoner arrest olması üzerine ekstrakorporyal membran oksijenasyonu (EKMO) desteğine alındı. Uzun süren resüsitasyona bağlı gelişebilecek beyin ödemeine yönelik hipertonic salin ve antioksidan tedavi başlandı, baş elevasyonu ve soğutma yapıldı. Kontrol akciğer grafisi akut respiratuvar distress sendromu (ARDS) ile uyumlu görüldü. İzlemde pulmoner kanaması olan hastaya kanül içi adrenalinle kapama tedavisi yapıldı, kanama durdurulamadı. Eritrosit, trombosit süspansiyonu, taze donmuş plazma ve albümin replasmanı yapıldı. İntravenöz immunglobulin tedavisi verildi. İdrar miktarı azaldığı için furosemid infüzyonu başlandı, ardından sürekli veno-venöz hemodiyafiltrasyon (CVVHDF) başlandı. Transaminaz yüksekliği nedeniyle N-asetilsistein infüzyonu başlandı. Etiyolojik araştırma için gönderilen serum kan aminoasitleri, immün globulin düzeyleri ve lenfosit alt grupları normal, hepatit belirteçleri ve TORCH paneli, parvovirüs polimeraz zincir reaksiyonu (PCR), Kırım Kongo Kanamalı Ateş PCR negatif saptandı. Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) ve çoklu organ yetmezliğine yönelik plazma değişimi yapıldı. İzlemde 3 defa ventriküler fibrilasyona giren hastaya amiodaron infüzyonu başlandı, defibrilasyon yapıldı, dördüncü ventriküler fibrilasyon, defibrilasyon ve etkin kardiyopulmoner resüsitasyona cevap vermedi, hasta eksitus kabul edildi.

Aileden onam alınarak postmortem miyokard, perikard ve akciğerden doku örnekleri ile kateter ucu kültürleri alındı.

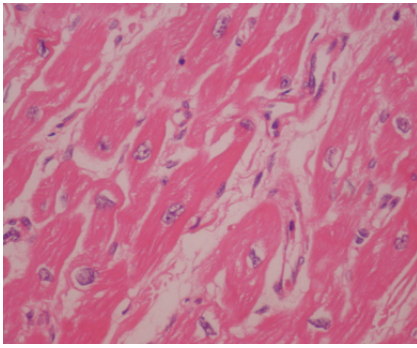
Postmortem alınan miyokard, perikard ve akciğer örneklerinin aerob, mantar ve tüberküloz kültürlerinde üreme olmadı, bakteri ve viral panellerinde etken

saptanmadı. Kateter kültüründe *Ralstonia picketti* ve *Stenotrophomonas maltophilia* üredi ancak eş zamanlı kan kültüründe üreme olmadığı için anlamlı kabul edilmedi. Mikrobiyolojik incelemelerde derin trakeal aspirasyon, plevra sıvısı ve idrar kültüründe üreme olmadı. Ancak derin trakeal aspirasyon örneğinde bakteri panelinde etken görülmezken, polimeraz zincir reaksiyonu ile bakılan virüs panelinde Coronavirüs 229/NL63 saptandı.

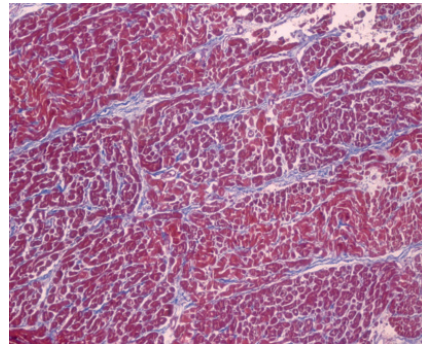
POSTMORTEM İNCELEME BULGULARI

Vakada sağ ve sol ventrikülden alınan 1.5x1x0.5 cm boyutlarında düzensiz kenarlı iki adet kalp, 2x0.5x0.2 cm boyutlarında perikard ve 2x1.5x1 cm boyutlarında insizyonel akciğer nekropsisi örnekleri incelenmiştir. Işık mikroskopik incelemede sağ ventrikül kesitlerinde myokardda ödem, dejenerasyon, iskemik nekroz, çekirdeklerinde hipertrofi ve interstisyumda yerel fibrozis izlenmiştir (Resim 1, 2). Sol ventrikül kesitlerinde de benzer bulgulara ek olarak kanama da mevcuttur. Birkaç koroner arter dalında ve bir vende fibrin trombozu saptanmıştır (Resim 3). Oksidatif enzim boyaları (NADH, SDH ve COX) pozitifdir. Demir ve amiloid boyası negatiftir. Perikard kesitlerinde kayda değer patolojik bulgu yoktur. Akciğer kesitlerinde hemorajik nekroz, kanama ve intraalveoler ödem sıvısı saptanmıştır (Resim 4).

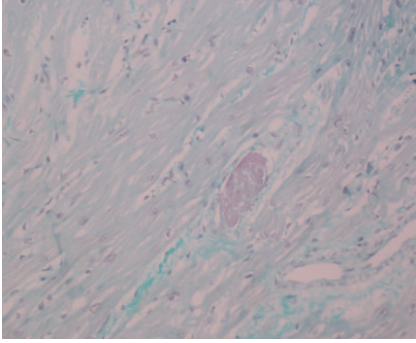
Vakada bu bulgularla kalpte dilate kardiyomiyopati, koroner damarlarda tromboz ve iskemik nekroz, akciğerlerde hemorajik nekroz, kanama ve ödem tanısı konulmuştur.



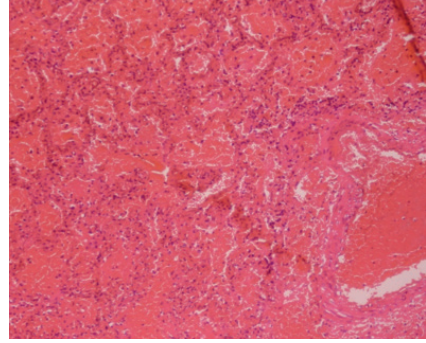
Resim 1: Miyokardda ödem ve myofibrillerin çekirdeklerinde hipertrofi. HEx400.



Resim 2: Miyokardda ödem ve interstisyumda yerel fibrozis. Trikrom.x100.



Resim 3: Bir koroner arter dalında fibrin trombozu. Fibrinx200.



Resim 4: Akciğer kesitlerinde hemorajik nekroz, kanama ve intraalveoler ödem sıvısı izlenmektedir. HEx200.

KORONAVİRUS

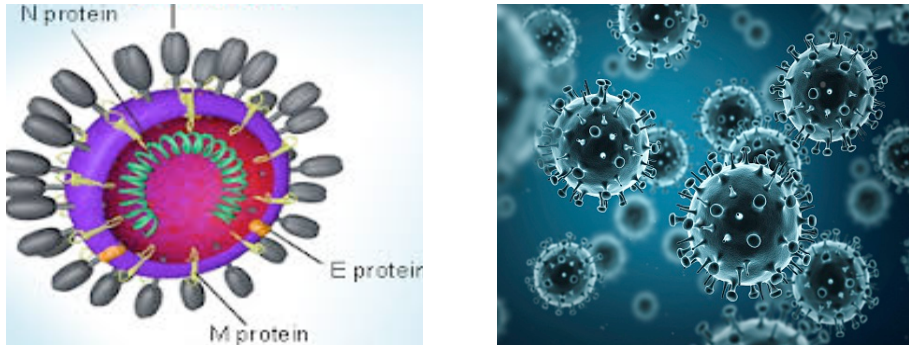
Koronaviruslar, *Coronaviridae* ailesine ait viruslardır. Genomik yapısına göre alfakoronavirus, betakoronavirus, gamakoronavirus ve deltakoronavirus olmak üzere dört alt gruba ayrılırlar. İnsanlarda hastalık yapanlar alfa ve betakoronavirus alt gruplarına dahil olup *Human Coronaviruses* (HCoV) olarak adlandırılır. Bu virüsler HCoV 229E, OC43, NL63, HKU1, *severe acute respiratory syndrome* - ağır akut solunum yetmezliği sendromu (SARS) ilişkili koronavirüs (SARS-CoV) ve *Middle East respiratory syndrome*- Orta Doğu solunum sendromu (MERS) ilişkili koronavirüs (MERS-CoV) olmak üzere 6 tanedir.

Koronaviruslar asıl olarak hayvanlarda patojen etkenlerdir. Tavuklarda bronşiyolit ve nefroz, domuzlarda gastroenterit ve ensefalit, hindi ve köpeklerde enterit, farelerde hepatit ve ensefalit, sıçanlarda pnömoni ve kedilerde peritonit gibi çok geniş bir hayvan grubunu geniş bir hastalık yelpazesi ile etkilemektedir. İnsanlarda ise klinik olarak soğuk algınlığı etkenlerinin %15'i olmakla birlikte, krup, bronşiyolit, astım alevlenmesi, pnömoni, enterit, kolit, menejit ve ensefalit gibi pek çok tabloya neden olmaktadır. 2002 yılında ortaya çıkan SARS salgını ve 2012 yılında ortaya çıkan MERS-CoV salgınında tablo oldukça ağır seyirli olup pek çok insanın ölümüne neden olmuştur.

Tarihteki seyrine bakıldığında koronavirüsler ilk olarak 1965 yılında soğuk algınlığı ve üst solunum yolu enfeksiyonu etkeni olarak rapor edilmiştir. İngiltere'de Tyrrell ve Bynoe tarafından insan embriyonik trakea ve burun mukoza epiteli hücre kültüründe üretilmiştir. Ardından 1966 yılında Hamre ve Prock-

now tarafından insan embriyonik böbrek hücre kültüründe koronavirüs üretilmiş olup HCoV 229E olarak tanımlanmıştır. Ardından HCoV OC43, 2002 yılında SARS CoV, 2004’de NL63, 2005’de HKU ve son olarak da 2012’de MERS CoV’un eklenmesiyle insan koronavirüs ailesi genişlemiştir.

Koronavirüsler 80-220 nm büyüklüğünde, bilinen en büyük RNA genomuna sahip, tek zincirli, pozitif yüklü, lipoprotein yapıda zarfı olan bir RNA virüsü ailesidir. Isı ve asidik ortama dayanıksızdır. Karakteristik olarak elektron mikroskopunda virüse adını veren taç şeklinde (*crown/corona-like*) uzantıları vardır (Şekil-1). Viral genom yapısal proteinleri ve replikasyon proteinlerini kodlar. Zarf, membran glikoprotein, nükleokapsid ve çıkıntı proteinleri olmak üzere dört çeşit yapısal protein bulunmakla birlikte bazı virüslerde hemagglütinin esterase proteini isminde beşinci bir yapısal protein de bulunmaktadır. Bu protein transmembran özellikle olup siyalik asit reseptörüne bağlanıp virüsün yayılmasına etkilidir. Replikasyonun tüm aşamaları sitoplazmada gerçekleşir.



Şekil 1: Virüse adını veren taç şeklinde (*crown/corona-like*) uzantıları göstermektedir.

Genom yapısına göre koronavirüsler 4 alt gruba ayrılırlar:

- 1)Alfakoronavirüsler (HCoV-229E, HCoV-NL63)
- 2)Betakoronavirüsler (HCoV-OC43, HCoV-HKU1, MERS-CoV, SARS-CoV)
- 3)Gamakoronavirüsler
- 4)Deltakoronavirüsler

İnsanda hastalık yapanlar alfa ve betakoronavirüs ailesi olup, gama ve deltakoronavirüsler hayvanlarda hastalık yapmaktadır.

Epidemiyoloji:

Koronaviruslarla ilgili yapılan epidemiyolojik çalışmalar, kompleman fiksasyon ve hemaglutinin inhibisyon testi gibi serolojik metodlarla 229E ve OC43'ün araştırılması ile başlamıştır. Ardından enzim *immünoassay* yöntemi ve PCR kullanılmaya başlanmıştır.

Dağılım olarak bakıldığında koronaviruslar tüm dünyada görülebilmektedir. İlk prevalans çalışmaları Amerika, Avrupa, Brezilya ve Irak'ta yapılmıştır. *Enzyme-Like ImmunoSorbent Assay* (ELİSA) yöntemiyle bakılan bu çalışmalarda erişkin dönemde 22E ve OC43 antikoru %90-100 arasında pozitif bulunmuştur. Ancak bu antikora rağmen tekrarlayan enfeksiyonlar görülebilmektedir.

Mevsimsel olarak bakıldığında koronavirus enfeksiyonları tüm yıl boyunca görülebilmekle birlikte, kış ve ilkbahar başlangıcında daha sık görülür. Birkaç yılda bir ataklar halinde seyredebilmektedir.

PCR ve viral kültür yöntemi ile yapılan araştırmalarda koronaviruslar tek başına üst solunum yolu enfeksiyonu nedeni olabildiği gibi daha sıklıkla rhinovirus, respiratuvar sinsityal virus (RSV), adenovirus ve insan metapnömovirus gibi diğer solunum yolu virusleri ile koenfeksiyon yapmaktadır. Damlacık ve hava yolu ile yayılarak geniş bir çevrede salgın yapabilmektedir. Bunun en büyük örneği 2002 yılında gelişen SARS ve 2012 yılında gelişen MERS salgınlarıdır.

Patogenezi:

Koronaviruslar, üst solunum yolu mukozası epitel hücreleri üzerinde silya yapısını bozarak veya direkt hücre ölümü yaparak hastalık oluştururlar. 229E ve OC43'ün interlökin-8 ve interferon gama ile sitokin aracılı hasar yaptığını gösteren çalışmalar vardır. İnkübasyon süresi 2-7 gün arasındadır. Küçük bebeklerde virusler solunum yolu epitelinden 3 haftaya kadar elde edilebilmiştir. Hastalığın seyri kişinin bağışıklık yanıtı ile yakından ilişkilidir. İmmün yetmezliği olanlarda tablo daha ağır ve uzun seyirlidir. 12-14. günlerde en yüksek seviyeye ulaşan immünglobulin A ve G yapısındaki antikorlar bağışıklık yanıtında etkilidir. Bu antikorların reinfeksiyona karşı ancak kısmi bir cevap oluşturduğu görülmüştür.

Klinik özellikler:

1) Solunum sistemi enfeksiyonları: Koronavirüsler, asıl olarak solunum sistemi enfeksiyonu etkenidir. 229E ve OC43 enfeksiyonlarının yaklaşık yarısı asemptomatik olmakla birlikte koronavirüsler tüm soğuk algınlığı etkenlerinin %15'ini oluşturur. Klinik olarak bu tablo RSV, rhinovirüs ve parainfluenza gibi diğer solunum yolu viruslerinin yaptığı hastalıkla oldukça benzerdir. Ortalama inkübasyon süresi 2-4 gün arasında olup semptomlar yaklaşık 4-7 gün içerisinde başlar. En sık görülen semptomlar burun akıntısı, boğaz ağrısı, öksürük, baş ağrısı, ateş ve halsizliktir. Özellikle NL63, üç yaş altında sık görülen krup etkenidir. Otitis media tablosuna bakıldığında ise %30 etken rhinovirüs, %25 RSV ve %17 sıklıkta koronavirüsler etken olarak saptanmıştır. Toplum kaynaklı pnömonilerin ise %4-8'inden, kistik fibrozis hastalarında akut alevlenmelerin %5'inden, astım hastalarında astım alevlenmesi ve bronşiyolit ataklarından koronavirüsler sorumludur.

Yenidoğanlarda, koronavirüse bağlı alt solunum yolu enfeksiyonu diğer yaş gruplarına göre daha ağır seyretmekte olup apne, bradikardi ve hipoksi hastalık seyrinde görülebilmekte, bu nedenle yoğun bakım ünitesinde izlem gerekmektedir.

2)SARS: SARS tablosu SARS CoV'un geliştirdiği bir klinik olup, ilk defa Kasım 2002'de Çin'de başlamış; Mart 2003'de Hong Kong, Kanada, Endonezya, Filipinler, Singapur, Tayland ve ardından tüm dünyada hızla yayılmıştır. Temmuz 2003'de 29 farklı ülkede 8096 vaka tanımlanmış olup bunların 774 tanesi yani %9,6'sı ölümlle sonuçlanmıştır. Etkilenen vakaların 1706 tanesi yani beşte biri sağlık personelidir. Çocuklarda mortalite görülmezken, erişkin yaş grubunda bu enfeksiyon oldukça ağır ve ölümcül seyretmiştir. Yirmi yaş altında mortalite oranı %1'in altında iken, altmış beş yaşın üzerinde bu oran %50'nin üzerindedir.

SARS CoV, betakoronavirüs ailesinden bir virus olup hücreye bağlanmak için ACE-2 proteinini kullanmaktadır. Damlacık ve hava yolu ile bulaşan bu virus 8 aylık bir süreçte tüm dünyaya hızla yayılmıştır. Salgının kaynağı olarak enfekte yarasalar düşünülmektedir.

SARS ile ilgili olarak iki pediatrik vaka serisi vardır. Leung'un serisinde ortalama yaş 12 olup vakaların % 90'ı beş yaşın üzerindedir. En sık semptom has-

taların üçte ikisinde görülen soğuk algınlığı ve öksürüktür. Hastaların beşte birinde ise ishal tablosu görülmüştür.

Akciğer grafisi ve bilgisayarlı tomografide efüzyon nadir bir bulgu olup daha çok periferik konsolidasyon saptanmaktadır. Mortalite pediatrik yaş grubunda görülmemiş olmakla birlikte yenidoğan ve adolesan yaş grubunda hastalık oldukça ağır seyretmiştir. Ölümün çoğu solunum yetmezliği ve akut böbrek yetmezliğine bağlı olarak gelişmiştir.

Özgün bir tedavisi olmayan, destek tedavisi ile müdahale edilen bu vakaların takibi Dünya Sağlık Örgütü ve Hastalık Kontrol Merkezi tarafından yapılmıştır. 2004 yılından sonra SARS vakası görülmemiştir.

3)MERS: MERS tablosu MERS CoV tarafından gelişen bir klinik olup ilk defa Eylül 2012'de Suudi Arabistan'da ağır pnömoni ve böbrek yetmezliği tablosunda bir hastada saptanmıştır. Suudi Arabistan'dan sonra Tunus, Katar, Ürdün, İngiltere ve pek çok ülkeye hastalık yayılmış, 20 Ocak 2014'de çoğu altta yatan akciğer hastalığı olanlar veya immün baskılayıcı tedavi alanlardan oluşmak üzere 178 vaka tanımlanmış ve bunların %43'ü kaybedilmiştir. Salgının kaynağı olarak develer düşünülse de kesin kanıt bulunmamaktadır.

MERS CoV, tıpkı SARS CoV gibi betakoronavirus ailesinden bir virus olup hücreye bağlanmak için dipeptidil peptidaz 4 proteinin kullanmaktadır. Damlacık ve hava yolu ile insandan insana bulaşan bu virus Ortadoğu'da hızla yayılmıştır.

Klinik bulguları SARS'a benzer şekilde öksürük, ateş, halsizlik, boğaz ağrısı, kas ağrısı ve ishal şeklindedir. Hemoptizi, sitopeni, solunum ve böbrek yetmezliği de diğer bulgulardır.

Özgün bir tedavisi olmayan, destek tedavisi önerilen bu vakaların takibi Dünya Sağlık Örgütü ve Hastalık Kontrol Merkezi tarafından yapılmıştır.

4) Gastrointestinal sistem enfeksiyonu: Koronavirüslerin insanlarda gastroenterit yaptığına dair ilk kanıtlar 1975 yılında İngiltere'de 3 yetişkinin dışkı örneğinde elektron mikroskopi incelemesinde koronavirus benzeri parçacıkların (coronavirus like particles-CVLP) saptanması ile bulunmuştur. Fransa'da nekrotizan enterokolitli (NEK) ve sağlıklı bebeklerde yapılan bir çalışma ile koronavirüslerin NEK tablosuna yol açıp açmadığı araştırılmıştır. NEK ol-

mayan grupta 21 hastada hafif ishal tablosu olan iki hasta dışında dışkı örneklerinde koronavirus saptanmazken, NEK grubunda hastaların %72'sinde dışkıda koronavirus saptanmıştır.

5) Nörolojik bulgular: Koronavirüslerin nörolojik hastalıklara neden olabileceği düşüncesi ilk olarak multipl skleroz benzeri bulguları olan bir farede koronavirus saptanması ile başlamıştır. İnsanlarda ise ilk defa Finlandiya'da poliradikülit ile başvuran altı hastada HCoV OC43 saptanmasıyla başlamış, akut demiyelizan ensefalit ile başvuran bir hastanın hem solunum yollarında hem de beyin omurilik sıvısında saptanmasıyla bu düşünce daha da yaygınlaşmıştır. Başka çalışmalarda da multipl skleroz ile başvuran hastalarda santral sinir sistemi dokusundan koronavirus izole edilmiş ve koronavirusün deney hayvanlarına verildiğinde demiyelizan hastalık benzeri tabloya neden olduğu görülmüştür. Tüm bunlara rağmen başka çalışma gruplarında farklı sonuçlar saptanması nedeniyle kesin bilgi için ilerleyen dönemlerde daha çok araştırmaya ihtiyaç vardır.

Aynı şekilde koronavirüslerin Kawasaki hastalığına neden olduğuna dair yayınlar olup bu bilgi de henüz araştırılmaya devam edilmektedir. Literatüre bakıldığında koronavirus ile akut miyokardit veya kardiyomiyopati arasında kesin ilişki bulunamamaktadır. Hastamızın daha öncesinde var olan kardiyomiyopatisi olduğu, geçirmiş olduğu bu enfeksiyon ile tablosunun ağırlaştığı ve kaybedildiği düşünülmektedir.

Tanı:

Koronavirüslerin tanısında kullanılabilecek yöntemler başlıca üç gruba ayrılır.

1) PCR: Bu yöntem ile DNA primerleri oluşturularak yüksek duyarlılık ve özgüllük ile virüsler etken olarak saptanabilmektedir. Real Time PCR adı verilen yöntem ile nazofarinksten alınan bir örnek ile daha kısa sürede etken saptanabilmektedir.

2) Hücre kültürü: Sıklıkla solunum yollarından alınan örneklerde hücre kültürü alıp virüsler saptanabilmektedir.

3) Serolojik yöntemler: Bu yöntemler antijen-antikor ve protein cevabının bakıldığı yöntemlerdir. En sık kullanılanlar ELİSA, immünfloresan yöntemi,

kompleman fiksasyon testi, Western Blot ve indirek hemagglutinin aglütinasyon testidir. Özellikle SARS kliniğinde yirmi sekizinci günde yükselmeye başlayan antikor cevabının saptanması tanıda altın standarttır, %100'e yakın duyarlılık ve özgüllüktedir.

Tedavi ve Korunma:

Tüm dünyada salgınlar yaparak pek çok insanın ölümüne neden olan bu viruslerin ne yazık ki özgün bir antiviral tedavisi yoktur. Tedavi daha çok gelişen semptomlara yönelik destekleyici tedavidir. Etkilenen hasta grubunun büyük çoğunluğunu sağlık personeli oluşturduğu için koronavirus ile mücadelede ilk yapılması gereken korunma yöntemlerinin geliştirilmesi ve hastalığın yayılmasının önlenmesidir. Hastalığın önlenmesinde ilk basamak seyahat öyküsünün sorgulanması, hasta kişinin izole edilmesi, bakım veren kişilerin kişisel korunma ekipmanlarını (eldiven, maske, gözlük, bone, önlük) kullanmasıdır.

KARDİYOMİYOPATİLER

Kardiyomiyopatiler kalp kasının yapısal anomalisi sonucu kasılma fonksiyonlarında bozulma ile seyreden, çocukluk yaş grubunda önemli bir mortalite ve morbidite nedeni olan bir grup hastalıktır. Altta yatan nedene veya kalp kasının yapısal özelliklerine göre şimdiye kadar pek çok farklı sınıflandırma yapılmıştır.

Dünya Sağlık Örgütü' ne göre kardiyomiyopati sınıflandırması:

- 1) Dilate kardiyomiyopati
- 2) Hipertrofik kardiyomiyopati
- 3) Restriktif kardiyomiyopati
- 4) Aritmojenik sağ ventrikül kardiyomiyopatisi
- 5) Sınıflandırılmayan kardiyomiyopatiler:

Sol ventriküler noncompaction

Fibroelastoz

Minimal dilatasyon ile giden sistolik disfonksiyon

Mitokondriyal miyopatiler

6) Spesifik kardiyomiyopatiler:

İskemik

Valvüler

Hipertansif

İnflamatuvar veya enfeksiyöz

Taşikardiye bağlı

Metabolik

Nöromusküler hastalıklar

Musküler distrofiler

Toksikasyona bağlı

Sistemik hastalık tutulumu

DİLATE KARDİYOMİYOPATİ

Dilate kardiyomiyopati, çocukluk çağında en sık görülen, mortalite ve morbiditeye neden olan ve çocukluk çağında kalp naklinin en sık nedeni olan kardiyomiyopatidir. Prevelansı yüz binde ellidir. Erkeklerde, Afrika-Amerikan'larda daha sık olup bir yaş altında daha nadirdir.

Dilate kardiyomiyopatilerin %85-90'ı idiyopatiktir. Bilinen en sık nedenleri iste geçirilmiş miyokardit ve ailesel geçişli kardiyomiyopatilerdir. En sık otozomal dominant geçiş görülmeyle birlikte otozomal resesif veya X'e bağlı geçiş de görülebilmektedir. Erişkinlerin aksine çocukluk çağında iskemik hastalıklar daha nadirdir. Ancak nadir de olsa sol koroner arter anomalileri, tip 2 hiperkolesterolemi ile birlikte görülen erken başlangıçlı ateroskleroz Kawasaki hastalığı da bu yaş grubunda dilate kardiyomiyopati nedeni olabilmektedir.

Enfeksiyöz nedenlerin başında ise geçirilmiş viral enfeksiyonlar özellikle Coksaki B virusü gelmektedir. Bunun yanında ekovirus, *Trypanosoma cruzi* ve Ebstein Barr virüs de kardiyomiyopati yapabilmektedir. Demir toksikasyo-

nu, antrasiklin kullanımı, kolajen doku hastalıkları, hipo/hipertiroidi, diabetes mellitus, feokromasitoma, lösemi, lenfoma, talasemi, orak hücreli anemi, Kawasaki, aort koarktasyonu ve displastik mitral kapak gibi konjenital kalp hastalıkları, pulmoner hipertansiyon, kronik akciğer hastalıkları, aritmiler, geçirilmiş kardiyak cerrahi ve radyasyon hasarı da dilate kardiyomiyopati nedenleri arasındadır.

Patogenez:

Dilate kardiyomiyopati patogenezinde en önemli faktör miyozit hasarı, ventriküler dilatasyon ve buna bağlı bozulmuş sol ventrikül sistolik fonksiyonudur. Sarkomer, Z disk, hücre iskelet proteinleri, kardiyolipin metabolizması bozulmaları gibi pek çok genetik neden dilate kardiyomiyopatiye neden olabilir. Ailesel nedenlerin %30-50'si otozomal dominant olmakla birlikte Duchenne ve Becker muskuler distrofisi gibi X'e bağlı geçiş gösteren hastalıklarda da dilate kardiyomiyopati görülebilir. Ailesel karnitin eksikliği de otozomal geçiş gösteren lipid metabolizması bozukluğu olup kardiyomiyopati nedenlerindendir.

Klinik özellikler:

Dilate kardiyomiyopatide klinik bulgular sıklıkla kalp yetmezliğine bağlı gelişir. Nefes darlığı, çarpıntı, karın ağrısı, kusma, bayılma veya ani ölüm kardiyomiyopatide gelişebilen klinik bulgulardır. Bir yaş altında nadir de olsa beslenme güçlüğü, ağlama, huzursuzluk veya gelişme geriliği varlığında kalp yetmezliği de akılda tutulmalıdır.

Tanı:

Ayrıntılı öyküde geçirilmiş enfeksiyon, altta yatan hastalık, ilaç kullanımı, toksik madde maruziyeti sorgulanmalıdır. Fizik muayenede takipne, taşikardi, üfürüm, gallo ritmi, hepatomegali, boyun venöz dolgunluğu, ödem, nabız dolgunluğunda azalma, hipotansiyon saptanabilir. Hipoglisemi, hipotoni, asidoz veya transaminaz yüksekliği altta yatan metabolik bir hastalığın bulgusu olabilir.

Laboratuvar testlerinde kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyonları, kreatinin kinaz, akut faz reaktanları, kan gazı, kardiyak enzimler, tiroid fonksiyon testleri, viral serolojiler, serum demir parametreleri, kan aminoasitleri, idrar organik asitleri ve açıl karnitin analizi bakılmalıdır. Akciğer grafisinde kardiomegali, pulmoner konjesyon, plevral efüzyon görülebilir. Elektrokardiyografide (EKG) atriyal ve ventriküler hipertrofi bulguları, özgül olmayan ST-T değişiklikleri, atriyal veya ventriküler aritmi görülebilir.

EKO, kardiyomiyopatilerin tanısında altın standarttır. Sol ventrikülde genişleme ve azalmış kasılma fonksiyonları en önemli bulgulardır. Doppler EKO'da pulmoner hipertansiyon, mitral yetmezlik veya koroner anomaliler de eşlik edebilecek bulgulardır. Kardiyak kateterizasyon veya endomiyokardiyal biyopsi rutinde önerilen tetkikleri değildir ancak akut dilate kardiyomiyopati olgularında nedenin saptanmasında faydalı olmaktadır. Biyopsi örneklerinde mononükleer hücre infiltrasyonu, miyokard hasarı, enfeksiyon veya depo hastalıklarını düşündüren bulgular görülebilir. İdiyopatik veya ailesel dilate kardiyomiyopati hastalarının birinci derece akrabalarına da EKG ve EKO önerilmektedir.

Tedavi ve Prognoz:

Dilate kardiyomiyopatide çoğu kez altta yatan neden bulunamaz ve tedavi de daha çok kalp yetmezliğine yöneliktir. İnotrop (dopamin, dobutamin), inodilatör (milrinon), katekolaminler, uzun dönemde antiaritmikler ve antitrombotikler tedavide kullanılmaktadır. EKMO da organ yetmezliği durumunda kalbin ve akciğerlerin iş yükünü azaltıp dolaşımı sağlayan bir yöntemdir.

Kaynaklar

1. Alehan F, Özkutlu S, Alehan D et al. Echocardiografic assessments of left and right ventricular diastolic dysfunctions in children with dilated cardiomyopathy. Turk J Pediatr 1998; 40:337-346
2. Assiri A, Al-Tawfiq JA, Al-Rabeeh AA, et al: Epidemiological, demographic, and clinical characteristics of 47 cases of Middle East respiratory syndrome coronavirus disease from Saudi Arabia: a descriptive study. Lancet Infect Dis 2013
3. Arbour N, Day R, Newcombe J, and Talbot PJ: Neuroinvasion by human respiratory coronaviruses. J Virol 2000; 74: 8913-8921

4. Bradburne AF, Somerset BA. Coronavirus antibody titres in sera of healthy adults and experimentally infected volunteers. *J Hyg (Lond)* 1972; 70:235–44
5. Caforio A.L, Keeling P.J, Zachara E et al. Evidence from Family Studies for Autoimmunity in Dilated Cardiomyopathy. *Lancet* 1994; 344:773–777
6. Callow KA, Parry HF, Sergeant M, Tyrrell DA. The time course of the immune response to experimental coronavirus infection of man. *Epidemiol Infect* 1990; 105:435–46
7. Cavallaro JJ, Monto AS. Community-wide outbreak of infection with a 229E-like coronavirus in Tecumseh, Michigan. *J Infect Dis* 1970; 122:272–9
8. Caul EO, and Clarke SK. Coronavirus propagated from patient with non-bacterial gastroenteritis. *Lancet* 1975; 2: 953–954
9. Chany C, Moscovici O, Lebon P, and Rousset S: Association of coronavirus infection with neonatal necrotizing enterocolitis. *Pediatrics* 1982; 69: 209–214
10. Chiu WK, Cheung PC, Ng KL, et al: Severe acute respiratory syndrome in children: experience in a regional hospital in Hong Kong. *Pediatr Crit Care Med* 2003; 4: 279–283
11. Choi EH, Lee HJ, Kim SJ, et al. The association of newly identified respiratory viruses with lower respiratory tract infections in Korean children, 2000–2005. *Clin Infect Dis* 2006; 43:585–92
12. Da Silva Filho LV, Zerbinati RM, Tateno AF, et al: The differential clinical impact of human coronavirus species in children with cystic fibrosis. *J Infect Dis* 2012; 206: 384–388
13. Dessau RB, Lisby G, and Frederiksen JL: Coronaviruses in spinal fluid of patients with acute monosymptomatic optic neuritis. *Acta Neurol Scand* 1999; 100: 88–91
14. Dijkman R, Jebbink MF, Gaunt E, et al. The dominance of human coronavirus OC43 and NL63 infections in infants. *J Clin Virol* 2012; 53:135–9
15. Drosten C, Gunther S, Preiser W, et al: Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med* 2003; 348: 1967–1976
16. Esper F, Weibel C, Ferguson D, et al. Evidence of a novel human coronavirus that is associated with respiratory tract disease in infants and young children. *J Infect Dis* 2005; 191:492–8
17. Falsey AR, McCann RM, Hall WJ, et al. The “common cold” in frail older persons: impact of rhinovirus and coronavirus in a senior daycare center. *J Am Geriatr Soc* 1997; 45:706–11
18. Fouchier RA, Hartwig NG, Bestebroer TM, et al. A previously undescribed coronavirus associated with respiratory disease in humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101:6212–16
19. Freeman M.C, Denison M.R. Coronaviruses. *Nelson Textbook of Pediatrics*. (20th edition) Volume 1, 2016; 1613–16
20. Gagneur A, Vallet S, Talbot PJ, et al: Outbreaks of human coronavirus in a pediatric and neonatal intensive care unit. *Eur J Pediatr* 2008; 167: 1427–1434
21. Graat JM, Schouten EG, Heijnen ML, et al. A prospective, community-based study on virologic assessment among elderly people with and without symptoms of acute respiratory infection. *J Clin Epidemiol* 2003; 56:1218–23

22. Guan Y, Zheng BJ, He YQ, et al: Isolation and characterization of viruses related to the SARS coronavirus from animals in southern China. *Science* 2003; 302: 276-278
23. Hamre D, Beem M. Virologic studies of acute respiratory disease in young adults. V. Coronavirus 229E infections during six years of surveillance. *Am J Epidemiol* 1972; 96:94–106
24. Hamre D, Kindig DA, Mann J. Growth and intracellular development of a new respiratory virus. *J Virol* 1967; 1:810–16
25. Hsu D. T, Canter C. E. Dilated cardiomyopathy and heart failure in children. *Heart Fail Clin.* 2010 Oct;6(4):415-32
26. Johnston SL, Pattemore PK, Sanderson G, et al: Community study of role of viral infections in exacerbations of asthma in 9-11 year old children. *BMJ* 1995; 310: 1225-1229
27. Kuypers J, Martin ET, Heugel J, et al. Clinical disease in children associated with newly described coronavirus subtypes. *Pediatrics* 2007;119:e70–6
28. Lai MM, Holmes KV. Coronaviridae: the viruses and their replication. In: Knipe D, Howley PM. *Fields virology*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 2007
29. Lau SK, Woo PC, Yip CC, et al. Coronavirus HKU1 and other coronavirus infections in Hong Kong. *J Clin Microbiol* 2006; 44:2063–71
30. Leung CW, Kwan YW, Ko PW, et al: Severe acute respiratory syndrome among children. *Pediatrics* 2004; 113: e535-e543
31. McIntosh K, Englund J.A. Coronaviruses and Toroviruses, Including Severe Acute Respiratory Syndrome. Feigin and Cheryy's *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. (7th edition) 2014; 2486-95
32. McIntosh K, Kapikian AZ, Turner HC, et al. Seroepidemiologic studies of coronavirus infection in adults and children. *Am J Epidemiol* 1970; 91:585–92
33. Ng PC, Leung CW, Chiu WK, et al: SARS in newborns and children. *Biol Neonate* 2004; 85: 293-298
34. Peiris JS, Lai ST, Poon LL, et al: Coronavirus as a possible cause of severe acute respiratory syndrome. *Lancet* 2003; 361: 1319-1325
35. Pitkaranta A, Virolainen A, Jero J, et al. Detection of rhinovirus, respiratory syncytial virus, and coronavirus infections in acute otitis media by reverse transcriptase polymerase chain reaction. *Pediatrics* 1998; 102:291–5 Reed SE. The behaviour of recent isolates of human respiratory coronavirus in vitro and in volunteers: evidence of heterogeneity among 229E-related strains. *J Med Virol* 1984;13:179–92
36. Raymond F, Carbonneau J, Boucher N, et al: Comparison of automated microarray detection with real-time PCR assays for detection of respiratory viruses in specimens obtained from children. *J Clin Microbiol* 2009; 47: 743-750
37. Regamey N, Kaiser L, Roiha HL, et al. Viral etiology of acute respiratory infections with cough in infancy: a community-based birth cohort study. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27:100–5
38. Sizun J, Soupre D, Giroux JD, et al: Nasal colonization with coronavirus and apnea of the premature newborn. *Acta Paediatr* 1993; 82: 238

39. Spicer R.L, Ware S.M. Diseases of Myocardium. Nelson Textbook of Pediatrics. (20th edition) Volume 2, 2016; 2271-2276
40. Tariq M, Ware S.M. Importance of genetic evaluation and testing in pediatric cardiomyopathy. World J Cardiol. 2014 Nov 26;6(11):1156-65.
41. Tyrrell DAJ, Bynoe ML. Cultivation of a novel type of common cold virus in organ cultures. Br Med J 1965; 1:1467-70
42. van der Hoek L, Pyrc K, Jebbink MF, et al. Identification of a new human coronavirus. Nat Med 2004; 10:368-73
43. Walsh EE, Falsey AR, Hennessey PA. Respiratory syncytial and other virus infections in persons with chronic cardiopulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 1999; 160:791-5
44. Wilkinson J.D, Landy D.C, Colan S.D et al. The pediatric cardiomyopathy registry and heart failure: key results from the first 15 years. Heart Fail Clin. 2010 Oct;6(4):401-13
45. Woo PC, Lau SK, Chu CM, et al. Characterization and complete genome sequence of a novel coronavirus, coronavirus HKU1, from patients with pneumonia. J Virol 2005; 79:884-95
46. World Health Organization : Consensus document on the epidemiology of severe acute respiratory syndrome (SARS)
47. World Health Organization : Summary of probable SARS cases with onset of illness from 1 November 2002 to 31 July 2003.
48. Yeh EA, Collins A, Cohen ME, et al: Detection of coronavirus in the central nervous system of a child with acute disseminated encephalomyelitis. Pediatrics 2004; 113: e73-e76
49. Zaki AM, van Boheemen S, Bestebroer TM, et al: Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. N Engl J Med 2012; 367: 1814-1820

CD-27 EKSİKLİĞİ VE HEMOFAGOSİTİK LENFOHİSTİYOSİTOZİS

Özlem SARITAŞ NAKİP*, Şule ÜNAL**, Şafak GÜÇER***

OLGU SUNUMU

Ateş, karaciğer ve dalak büyüklüğü şikayetleri ile başvuran on üç aylık erkek hastanın anne ve babasının amca çocukları olduğu, ilk kez altı aylıkken tekrarlayan ateş ve ishal şikâyetlerinin başladığı, on aylıkken ateş, hepatosplenomegali, jeneralize lenfadenopati nedeniyle yapılan kemik iliği incelemesinde hemofagositoz görüldüğü, hemofagositik sendrom tanısı ile takip edildiği ve Hemofagositik Lenfohistiyositoz-2004 (HLH-2004) tedavi protokolü başlandığı, tedavi sırasında genel durumu bozulan hastanın entübe edilerek yoğun bakımda takip edildiği, hemodiyaliz, ultrafiltrasyon ve plazma değişimi uygulandığı, izleminde nöbet benzeri hareketleri olması üzerine çekilen beyin bilgisayarlı tomografisinde kronik subdural hematom ve elektroensefalografisinde (EEG) çoklu epileptik odaklar tespit edildiği, tedaviye rağmen karaciğer büyüklüğünün devam etmesi üzerine karaciğer biyopsisi yapıldığı ve ağır yağlanma dışında belirgin bir patoloji saptanmadığı, bu bulgularla hastanemize sevk edilen hastanın ilk değerlendirmesinde genel durumunun orta olduğu, ağır malnütrisyonu (boya göre vücut ağırlığı %65) saptandığı öğrenildi. Fizik muayenede ateş, hepatosplenomegali, servikal, aksiller ve inguinal bölgede birleşme eğiliminde olan hareketsiz, düzgün yüzeyli lenfadenopati tespit edildi. Laboratuvar incelemelerinde anemi, nötropeni, hiperferritinemi, hipertrigliseridemi saptanan ve kemik iliği aspirasyon incelemelerinde seyrek hemofagositoz görülen hastaya, hemofagositik sendrom tanısıyla HLH 2004

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

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

***Pediatri profesörü, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Patoloji Bölümü, Ankara

kemoterapi protokolü yanı sıra intravenöz (IV) meropenem tedavisi başlandı. Kemik iliği nakli için donör taraması başlatıldı. Trombositopeniye bağlı geliştiği düşünülen kronik subdural hematoma nedeniyle lomber ponksiyon yapılamayan hastanın merkezi sinir sistemi tutulumu değerlendirilemedi. Jeneralize lenfadenopatisi olması nedeniyle gönderilen kan EBV-PCR sonucu 1.332.144 kopya olarak görüldü, IV asiklovir başlandı. Üç yaşındaki abisinin de ateş ve hepatosplenomegali bulgularıyla immün yetmezlik tanısıyla izlendiği, düzenli IV immünglobulin aldığı öğrenildi, EBV ilişkili sekonder hemofagositik sendrom tanısından uzaklaşıldı, EBV ilişkili primer hemofagositik sendrom düşünüldü. Akım sitometri ile bakılan CD27 düzeylerinin çok düşük bulunması üzerine genetik inceleme yapıldı ve CD27 geninde (*TNFRSF7* geni) c.16delC p.Pro6Fs. homozigot mutasyonu saptandı ve CD27 eksikliği tanısı doğrulandı. Ateşi dirençli seyreden, solunum sıkıntısı olan ve jeneralize tonik klonik nöbeti olan hasta Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi'nde entübe edilerek mekanik ventilatöre bağlandı. Beyin manyetik rezonans görüntülemesinin (MR) *posterior reversible ensefalopati syndrome* (PRES) ile uyumlu olduğu görüldü; bu durumun aldığı siklosporin A tedavisine bağlı olabileceği düşünüldü; bu durumun aldığı siklosporin A tedavisine bağlı olabileceği düşünüldü; bu durumun aldığı siklosporin A kesildi ve takrolimus başlandı. Nöbetleri midazolam infüzyonuyla kontrol altına alındı. İzlemde batın distansiyonu ve üst gastrointestinal sistem kanaması gelişti. Yeni gelişen kolestaz nedeniyle N-asetilsistein infüzyonu başlandı. HLH 2004 protokolüne devam eden hastanın tüm destek tedavilerine rağmen ateşinin düşmemesi nedeniyle tedaviye klinik yanıt alınmadığı düşünüldü, rituksimab tedavisi başlandı. CD27 eksikliğine eşlik edebilecek lenfoproliferatif hastalıkların dışlanması amacıyla lenf nodu biyopsisi yapıldı, nekrotizan granülomatoz inflamasyon saptandı. İzlemde ventriküler fibrilasyona giren, batın distansiyonu artan, karın içi basıncı yükselen hasta kardiyopulmoner arrest oldu. Resüsitasyona yanıt vermedi ve eksitus oldu. Postmortem alınan kateter ucu aerob kültürde kolistin dışında tüm antibiyotiklere dirençli *Acinetobacter baumannii complex*, entübasyon kanülü ucu aerob kültüründe ise yine kolistin dışında tüm antibiyotiklere dirençli *Klebsiella pneumoniae* üredi. Hasta kaybedildikten sonra sonuçlanan aile taramasında üç yaşında immün yetmezlik tanısı ile izlenen erkek kardeşinde de CD27 eksikliği ve aynı mutasyon tespit edildi. HLA taraması sonucunda bu kardeşin beş yaşındaki sağlıklı kız kardeş ile HLA uyumunun 10/10 olduğu görüldü. Transplantasyon öncesi EBV kopya sayısı yüksek olan kardeşe rituksimab içeren hazırlık rejimi verildikten sonra allojenik kemik iliği transplantasyonu

yapıldı. Aileye genetik danışma verilmesine rağmen prenatal tanı ya da pre-implantasyon genetik tanı yapılmaksızın gebe kaldığı öğrenildi. Bu gebelikten doğan çocuğun da CD27 eksikliği olduğu tespit edildi. IV immünglobulin tedavisi başlandı ve kemik iliği transplantasyonu planlandı.

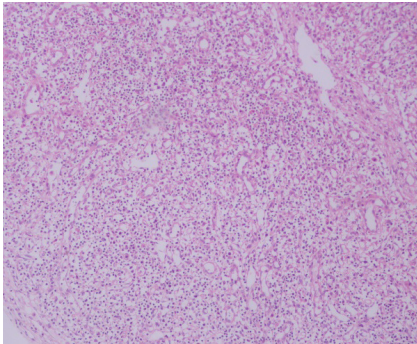
Ailenin onamı ile iki adet lenf nodu nekropsisi alınmıştır.

PATOLOJİK BULGULAR

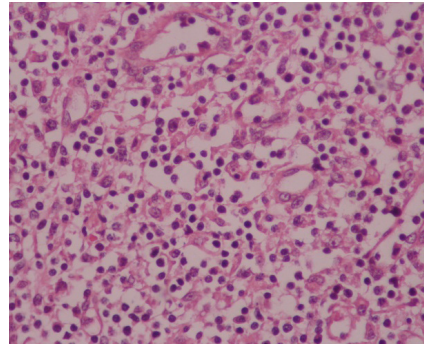
Servikal bölgeden alınan 0.5x0.5x0.3 cm boyutlarında düzensiz kenarlı iki adet lenf nodu nekropsisi incelenmiştir. Işık mikroskopik incelemede lenf nodunun yapısı bozulmuş olup belirgin bir lenfoid follikül ve germinal merkez izlenmemiştir. Hücre popülasyonu daha çok monositik-histositik hücreler, lenfosit ve plazmositten oluşmuştur (Resim 1). Monositik-histositik hücrelerin bir kısmında vakuoler görünüm, hemofagositoz ve pigment birikimi saptanmıştır (Resim 2). Lenfoma veya granulomatöz inflamasyon mevcut değildir. Asidorezistan bakteri mevcut değildir.

İmmunohistokimyasal incelemede CD3 ve CD8 boyanan T lenfositleri, çok az sayıda CD 20 ve CD79a boyanan B lenfositleri saptanırken, CD163 ile boyanan çok sayıda monositik-histositik hücre mevcuttur (Resim 3). EBV-LMP ile bazı lenfositlerde pozitif boyanma saptanmıştır (Resim 4).

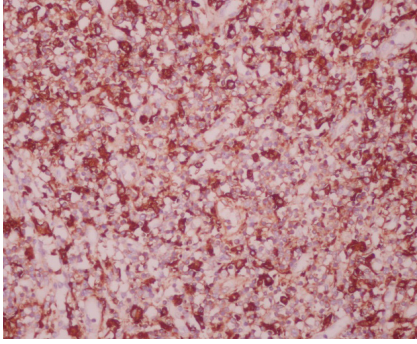
Vakada bu bulgularla CD27 eksikliği zemininde gelişen EBV-ilişkili hemofagositik lenfohistiositoz tanısı konulmuştur.



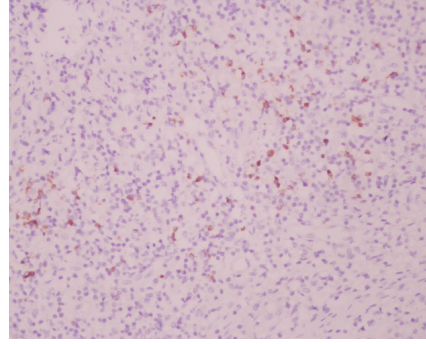
Resim 1: Lenf nodu yapısı bozulmuş olup belirgin bir lenfoid follikül ve germinal merkez izlenmemektedir. HEx200



Resim 2: Lenf nodunda monositik-histositik hücrelerin bir kısmında vakuoler görünüm ve hemofagositoz (ok) HEx400



Resim 3: Lenf nodunda CD163 ile boyanan çok sayıda monositik-histositik hücre. İmmunohistokimya x200



Resim 4: Lenf nodunda EBV-LMP ile boyanan lenfositler. İmmunohistokimya x200.

CD27 EKSİKLİĞİ VE HEMOFAGOSİTİK LENFOHİSTİYOSİTOZİS

CD27 eksikliği - Lenfoproliferatif Sendrom Tip-2

CD27, T hücrelerin çoğunda ve bazı B hücrelerin yüzeyinde bulunan tümör nekrozis faktör (TNF) reseptör süper-ailesinde yer alan tip 1 glikoprotein yapıda transmembran bir proteindir. Naif B hücrelerinin farklılaşmasında rol oynayan CD27 hafıza B lenfositlerin belirteci olarak anılsa da T ve B lenfositler ile doğal öldürücü (Natural Killer-NK) hücrelerin alt gruplarının belirlenmesinde de kullanılmaktadır. Kemik iliğinde üretilen ve CD40 eksprese eden naif B lenfositler lenfoid organların germinal merkezlerinde immünglobulin ağır zincir geninde mutasyonlar sonucu çeşitlilik kazanırlar. Somatik hipermutasyon da denilen bu olay ile farklı tipte immünglobulin sentezi sağlanır. Bu süreçte T lenfositlerin yüzeyinde bulunan CD154 molekülü CD40 molekülü ile etkileşir. CD40-CD154 etkileşimi ile B hücrelerinde CD27 ekspresyonu tetiklenir. CD27 ekspresyonu ile birlikte hafıza B hücreleri oluşur. Aynı şekilde T hücrelerinde bulunan CD70 molekülü de CD27 ile etkileşir. CD27-CD70 ve CD40-CD154 etkileşimi sonucu hafıza B hücreleri plazma hücrelerine dönüşür. B hücrelerinin hafıza B hücrelerine dönüşümünde CD27 molekülünün rolü şekil-1’de özetlenmiştir. CD 27 yalnızca B lenfositlerin farklılaşmasında değil aynı zamanda T lenfositler ve NK hücrelerinin de farklılaşmasında, T lenfosit etkinliğinin artmasında ve yaşam sürelerinin uzamasında da etkili olmaktadır.

Tablo 1. . Literatürde tanımlanmış ve Hacettepe Üniversitesi Çocuk Hematoloji Bölümü'nde takip edilen CD27 eksikliği vakalarından bazıları klinik ve laboratuvar bulguları^{2,3,4,13}

Aile	Scidel ³			Salzer ve ark. ⁴		Salzer ve ark. ⁴		Von Montfrans ve ark. ²			Hacettepe Üniversitesi	
Hasta	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Etnisite	Türk	Türk	Türk	Lübnan	Lübnan	Lübnan	Lübnan	Lübnan	Fas	Fas	Türk	Türk
Cinsiyet	Kız	Kız	Erkek	Erkek	Kız	Erkek	Kız	Kız	Erkek	Erkek	Erkek	Erkek
Başlangıç yaşı	15 ay	-	-	1 yaş	1 yaş	15 yaş	-	-	2,5 yaş	3 yaş	6 ay	-
Semptom	Tekrarlayan EBV ilişkili LPH, SIRS	Yok	Yok	EBV ilişkili LPH, HLH	Ateş, EBV pozitifliği, ülsörler	EBV ilişkili LPH, tekrarlayan sinüzit, lenfoma	EBV ilişkili lenfoma	EBV ilişkili lenfoma	Persistan semptomatik EBV viremisi	Persistan semptomatik EBV viremisi	Persistan semptomatik EBV viremisi	Yok
Mutasyon	Homozigot, Missense c.158G>A, p.C53Y	Homozigot, Missense c.158G>A, p.C53Y	Homozigot, Missense c.158G>A, p.C53Y	Homozigot, Missense c.158G>A, p.C53Y	Homozigot, Missense c.158G>A, p.C53Y	Homozigot, Missense c.158G>A, p.C53Y	Homozigot, Missense c.158G>A, p.C53Y	Homozigot, Missense c.158G>A, p.C53Y	Homozigot nonsense c.24G>A, p.W8X	Homozigot nonsense c.24G>A, p.W8X	Homozigot delesyon c.16delC p.Pro6Fs.	Homozigot delesyon c.16delC p.Pro6Fs.
İmmünglobulin düzeyleri	Başlangıçta normal, daha sonra azalmış	Orta derecede düşük	Orta derecede düşük	Başlangıçta normal, daha sonra azalmış	Normal	Başlangıçta yüksek, daha sonra azalmış	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Başlangıçta yüksek, daha sonra azalmış	Başlangıçta yüksek, daha sonra azalmış	Düşük	Düşük
In vitro T lenfosit proliferasyonu	Normal	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Normal	Bilinmiyor	Normal	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Başlangıçta azalmış, daha sonra normal	Azalmış	Azalmış	Normal
NK hücre fonksiyonu	Hafif azalmış	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Orta derecede azalmış	Hafif azalmış	Hafif azalmış	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Bilinmiyor
Tedavi	IVIg, steroid, rituksimab	-	IVIg (4-20 ay arası)	HLH-2004, kord HKHT	-	Rituksimab, R-CHOP, kord HKHT	Bilinmiyor	Bilinmiyor	IVIg, steroid	Bilinmiyor	IVIg, steroid, rituksimab	IVIg

LPH; Lenfoproliferatif hastalık, SIRS; Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu, HLH; Hemofagositik lenfoblastik lenfositosis, IVIG; intravenöz immünglobulin, HKHT; Hematopoetik kök hücre transplantasyonu, R-CHOP; Rituksimab, siklofosfamid, dokсорizbin, vinkristin, prednizolon

LPH; Lenfoproliferatif hastalık, SIRS; Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu, HLH; Hemofagositik lenfohistiyotroz, IVIG; intravenöz immünglobulin, HKHT; Hematopoetik kök hücre transplantasyonu, R-CHOP; Ritüksimab, siklofosamid, doksorubisin, vinkristin, prednizolon

Yeni tanımlanan CD27 eksikliği temel olarak primer immün yetmezlikler arasında sınıflandırılmaktadır. İnsanda CD27-CD70 etkileşiminin immün sisteme etkisi henüz kanıtlanmamıştır. Yüzeyinde CD27 eksprese etmeyen B lenfosit taşıyan farelerde yapılan deneylerde ölümcül seyirli EBV enfeksiyonları gözlenmiştir. Naif B lenfositlerin hafıza hücrelerine ve ardından plazma hücrelerine dönüşmesinde önemli bir rol oynadığı için CD27 molekülü eksikliğinde hücresel ve humoral immünitede önemli eksiklikler oluşur. Özellikle yaygın değişken immün yetmezlik modellerinde yapılan *in-vitro* çalışmalarda CD27 geninin önemli rolü olduğu tespit edilmiştir. CD27 eksikliği olduğu bilinen modellerde yaygın değişken immün yetmezlikten daha ağır bir tablo ortaya çıktığı gözlemlenmiştir. Bu nedenle son çalışmalarda CD27 eksikliği persistan semptomatik EBV viremi, hipogammaglobulinemi ve spesifik antikor yanıtında yetersizliğin görüldüğü ailesel geçişli primer immün yetmezlik olarak tanımlanmaktadır. Literatürde tanımlanmış çok az sayıda vaka vardır. Tanımlanan vakaların bazılarının özellikleri Tablo-1’de özetlenmiştir.

CD27 eksikliği ve EBV ilişkisi

Herpes virüs ailesinin bir üyesi olan Epstein-Barr virüsün neden olduğu enfeksiyon patogeneğinde özellikle konağın bağışıklık sistemi önemli rol oynar. Bağışıklık sistemi normal olan sağlıklı bireylerde enfeksiyon sıklıkla erken çocukluk döneminde belirtisiz geçirilir ve lenfoid organlarda B lenfositlerde ömür boyu sessiz kalır. Bağışıklık sistemi baskılanmış ya da doğuştan immün yetmezliği olan bireylerde ise enfeksiyonun kontrol altına alınamaması ile kronik aktif EBV enfeksiyonu, persistan semptomatik EBV viremi, hemofagositik lenfhistiositoz, lenfoma gibi ölümcül tablolar ortaya çıkabilir. CD27 eksikliği ile EBV ilişkisini anlayabilmek için virüsün neden olduğu enfeksiyonun patogeneğini iyi anlamak gerekir.

Epstein-Barr Virus

EBV (Human herpes virüs tip 4), herpes virus ailesinin bir üyesi olan zarflı bir DNA virüsüdür. Enfeksiyonun ilk basamağı virüsün glikoprotein 350 (gp350) aracılığı ile nazofaringeal mukozada bulunan hücrelere tutunmasıdır. Hem mukozal hücreler hem de mukozada dağınık bulunan B lenfositlerin üzerindeki *cell-surface receptor-2*’ ye (CR2) bağlanır ve çeşitli viral glikoproteinlerin yardımı ile hücre içine girer. Bu proteinlerden gp42 B lenfositler üzerinde bu-

lunan *human leukocyte antigen* (HLA) moleküllerine bağlanarak virüsün hücre içine girişini sağlar. Hücre içine girdikten sonra zarf açılır ve viral genom hücre çekirdeğine taşınır. Bu aşamada viral genomun hızla replike olması ve hücre içindeki virüs sayısının giderek artması sonucu endotel hücresi membran geçirgenliğini kaybederek parçalanır. Bu, litik enfeksiyon safhasıdır. Litik enfeksiyon sırasında membranöz tonsilit, yüksek ateş, orofaringeal hiperemi gibi bulgular ortaya çıkar ve hastalık bu dönemde oldukça bulaşıcıdır. Ortaya çıkan virüsler lokal B lenfositleri enfekte ederek lenfoid sisteme dağılır. Bu aşamadan itibaren enfekte B lenfositler virus için esas kaynağı oluşturur. CD27 molekülü, hafıza B lenfositlerin farklılaşmasında rol oynadığı gibi NK hücre ve T lenfosit fonksiyonları üzerinde de etkilidir. Virüs ile enfekte B lenfositler de temel olarak NK hücreler ve sitotoksik T lenfositler tarafından kontrol edilir. Bu aşamada CD27 molekülü önem taşımaktadır. Bu nedenle CD27 eksikliği olan bireylerde NK hücre ve T lenfositlerin virüs ile enfekte B lenfositleri öldürme fonksiyonu yetersiz kalmakta ve sürekli devam eden antijenik uyarı nedeniyle inflamasyon şiddetlenmektedir.

Kalıtsal ve Kazanılmış Hemofagositik Lenfhistiyositoz

Hemofagositik lenfhistiyositoz (HLH), immün sistemin sürekli ve aşırı uyarılması sonucu aşırı ancak etkisiz bir yanıtın ortaya çıktığı hiperinflamatuvar bir durumdur. İlk kez 1939 yılında tanımlanmış, 1952 yılında da otozomal resesif geçişli ilk ailesel HLH vakası tanımlanmıştır. HLH birincil/genetik (PHLH) ve ikincil/kazanılmış (SHLH) olarak sınıflandırılabilir. Tablo-2’de birincil ve ikincil HLH nedenleri özetlenmiştir. Hastalığın kesin insidansı bilinmemekle birlikte gelişmiş ülkelerde nadir görülen bir hastalık iken ülkemiz gibi akraba evliliğinin yoğun olduğu ülkelerde daha sık görülmektedir. Ülkemizde görülen ailevi HLH vakaları arasında *W374X* mutasyonu en sık görülen mutasyondur ve diğer bilinen FHLH nedenlerinden daha şiddetli hastalık seyrine neden olur. HLH’nin erken döneminde özgül olmayan belirti ve bulguları vardır. Ateş, halsizlik, döküntü gibi bulgular eşlik edebilir. Özellikle açıklanamayan ateş, sitopeni, hepatosplenomegali varlığında mutlaka akla gelmelidir. Herhangi bir yaşta bulgu verebilir daha büyük oranda yenidoğan döneminde bulgu verir. Neonatal başlangıçlı ailevi HLH vakalarından perforin mutasyonu olan vakaların daha şiddetli seyrettiği gözlenmiştir. Hastalar, hematolojik bulguların ortaya çıkmasından önce merkezi sinir sistemi tutulumu bulguları ile başvurabilir.

Tablo II. Primer ve Sekonder HLH nedenleri

Primer HLH	
Familial HLH	İmmün yetmezlik sendromları
Tip-1 HPLH1, 9q21.3-q22	Chediak-Higashi sendromu (LYT)
Tip-2 PRF1, 10q21-22	(1q42.1-q42.2)
Tip-3 Munc13-4, 17q25	Griscelli sendromu (15q21)
Tip-4 STX11, 6q24.1	X-linked lenfoproliferatif sendrom
Tip-5 STXBP2, 19p13.3-13.2	Tip 1: SH2D1A (SAP) (Xq25)
	Tip 2: BIRC4 (XIAP) (Xq25)
	Wiscott-Aldrich sendromu (WAS, Xp11.4-p11.21)
	Ağır kombine immün yetmezlik (IL2RG, Xq13.1)
	Hermansky-Pudlak sendromu (HPS6, 10q24.32)
	CD27 eksikliği (TNFRSF7)
Sekonder HLH	
Enfeksiyon ilişkili HLH	
<i>Virüs ilişkili HLH</i>	<i>Bakteriyel enfeksiyonlarla ilişkili HLH</i>
Herpesvirüs	<i>S. aureus</i>
HIV	Campylobacter spp.
Diğer virüsler (Adenovirüs, hepatit virüsleri, Parvovirüs B19, İnfluenza, Kızamık virüsü, Kızamıkçık virüsü, H1N1, Enterovirüs)	Mycoplasma spp.
	Chlamydia spp.
	<i>Salmonella typhi</i>
	Brucella spp.
	<i>M. tuberculosis</i>
	Paraziter enfeksiyonlar
	Fungal enfeksiyonlar
<i>Malignite ilişkili HLH</i>	<i>Makrofaj aktivasyon sendromu</i>
T-hücre/NK hücre lenfoma/ lösemi	Sistemik juvenil idiyopatik artrit
Periferik T hücreli lösemi	Still hastalığı
Anaplastik T-hücreli lenfoma	Sistemik lupus eritematozus
Akut lösemi	Kawasaki hastalığı
Klasik Hodgkin lenfoma	Romatoid artrit
Non-Hodgkin B- lenfoma	
Hepatosellüler karsinom	
Prostat karsinomu	
Akciğer karsinomu	

Patogenez

HLH patogenezinde aşırı sitokin yapımı ile immün sistem yanıtının artmasına neden olan esas hücreler NK hücreleri ve T lenfositlerdir. NK hücreleri aktive olduğunda temel olarak iki farklı protein salgılar. Bunlardan ilki perforin olup, perforin hedef hücre membranında por oluşturarak geçirgenliğin artmasına neden olur. İkincisi ise granzim olup bu protein porlardan hücre içerisine girerek kaspaz-bağımlı apoptoz yolağını aktive ederek hedef hücrenin ölümüne neden olur. Virüs ile enfekte hücreleri öldürme süreçlerinden herhangi birinde bir defekt olması ile immün disregülasyon görülür. HLH'nin tüm patogenezi bilinmemekle birlikte NK hücreleri, T lenfositler ya da her ikisinde fonksiyonel bir bozukluk sonucu olduğu düşünülmektedir. Son yıllarda yapılan deneysel çalışmalar da bu düşüncüyü desteklemektedir. Ayrıca antijen sunan hücrelerin de HLH hastalarında hem sayısı hem de aktivitesinin arttığı bilinmektedir. Oluşan aşırı inflamatuvar ortam nedeniyle herhangi bir organ sistemine ait bulgular görülebilmektedir. Karaciğer enzimlerinde yükselme, böbrek fonksiyon testlerinde bozulma, ateş, hipotansiyon, döküntü, mental değişiklikler, nörolojik bulgular görülebilmektedir.

Laboratuvar bulguları ve tanı kriterleri

HLH'nin karakteristik laboratuvar bulguları arasında artmış serum ferritin düzeyi, açlık hipertrigliseridemi, transaminaz yüksekliği, hiperbilirubinemi, laktat dehidrogenaz (LDH) düzeyinde artma ve plazma fibrinojen düzeylerinde azalma bulunur. Her merkezde ve her zaman ölçülmesi mümkün olmasa da proinflamatuvar sitokinlerin (IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, interferon gama, TNF-alfa, çözünebilir IL-2 reseptör-CD25) düzeyleri artar. Ayrıca NK hücrelerinin fonksiyonlarında azalma ya da tamamen kayıp görülebilir. HLH düşünülen tüm hastalarda başlangıç laboratuvar çalışmalar içerisinde mutlaka enfeksiyöz nedenlere yönelik tetkikler bulunmalıdır. Kan kültürü ve mümkün olan diğer vücut sıvılarının kültürleri uygun koşullarda alınmalıdır. Özellikle açıklanamayan ateş ile birlikte nörolojik bulguları olan hastalarda mutlaka santral sinir sistemi enfeksiyonu dışlanmalıdır. Laboratuvar incelemelerinin yanı sıra hemofagositozun gösterilmesi için yapılacak patolojik incelemeler ile de tanı desteklenmelidir. Bu amaçla kemik iliği aspirasyonu ve/veya bi-

yopsisi, varsa ve örnekleme yapılması mümkünse lezyon olan herhangi bir dokudan (lenf nodu, karaciğer, cilt lezyonu vb.) örnekleme yapılabilir. HLH için 1991 yılında ilk kez tanı kriterleri geliştirilmiş, 1997 yılında yeniden gözden geçirilmiş ve 2004 yılında da güncellenmiştir. Son güncellenen rehberlere göre HLH tanı kriterleri Tablo-3'te özetlenmiştir. HLH tanısının konabilmesi için moleküler çalışma ile desteklenmesi ya da bu kriterlerden en az beş tanesinin hastada bulunması gerekmektedir. Ayrıca beyin-omurilik sıvısında pleositoz, protein yüksekliği veya karaciğer biyopsisinde kronik persistan hepatit varlığının gösterilmesi de HLH için kuvvetli destekleyici bulgulardır. Bunların dışında meningeal bulgular, lenfadenopati, sarılık, ödem, cilt döküntüsü, karaciğer enzim yüksekliği, hipoproteinemi, hiponatremi, artmış çok düşük dansiteli lipoprotein (ÇDDL) düzeyi ve azalmış yüksek dansiteli lipoprotein (YDL) düzeyleri de destekleyici bulgulardandır. HLH ayrıca tanısında otoimmün lenfoproliferatif sendrom, neonatal hemokromatozis, reaktif histiyositik proliferasyon ve maligniteleri yer alır.

Tablo II. HLH 2004 tanı kriterleri

Moleküler çalışma ile bilinen bir mutasyonun gösterilmesi **ya da**

Klinik ve laboratuvar kriterleri

Ateş

Splenomegali

Sitopeni (periferik kan elemanlarından en az 2 tanesini etkilemiş olmalı)

- Hemogloblin < 9 gr/dl (infantlar ve yenidoğanlar için < 10 gr/dl)
- Trombosit <100.000/mm³
- Nötrofil < 1000/mm³

Hipertrigliseridemi ve/veya hipofibrinojenemi (açlık trigliseridi ≥265 mg/dl, fibrinojen ≤1,5 g/l)

Kemik iliği, dalak ya da lenf nodu patolojik incelemelerinde hemofagositozun gösterilmesi

NK hücre aktivitesinin azalması ya da yokluğu

Ferritin >500 mg/l

Çözünabilir IL-2 reseptörü (sCD25) ≥2,400 U/ml

Tedavi

HLH'de tedavinin esas amacı immün sistemin aşırı aktivasyonunun baskılanmasıdır. Birincil ve ikincil HLH'de tedavi seçenekleri farklıdır. Bu amaçla immünsüpresifler ve kemoterapötikler kullanılır. Deksametazon, siklosporin A, etoposid içeren tedaviye 8 hafta boyunca devam edilir. Primer HLH hastalarında kemik iliği nakli yapılana kadar sekiz haftadan daha uzun süre olmak üzere kemoterapiye devam edilir. Santral sinir sistemi bulguları olan veya santral sinir sistemi tutulumu gösterilen hastalarda intratekal metotreksat tedaviye eklenir. Primer HLH hastalarında tedavinin temelini hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) oluşturur, tek küratif tedavi seçeneğidir. Elyamany ve arkadaşlarının 12 vakadan oluşan serisinde HLH 2004 protokolü ile hastaların %50'sinde remisyon sağlanırken kalan yarısında HKHN yapılması gerekmiştir. HKHN yapılan beş hastadan dördünde kür sağlanmıştır. HKHN'ne kadar immün sistemi baskılayarak belirti ve bulgular kontrol altına alınmaya çalışılır. HKHN'nin tam uyumlu ve kan bağı bulunan bir vericiden yapılması tercih edilmektedir. Uyumlu verici bulunmadığında kan bağı bulunmayan kişilerden, kısmi uyumlu kişilerden ya da kordon kanından da HKHN yapılabilir. HKHN öncesi hazırlık aşamasında yoğunluğu azaltılmış tedavi rejimlerinin kullanılmaya başlanması ile tedavi ilişkili toksisite azalmıştır. HLH 2004 protokolü ile kontrol altına alınamayan primer HLH hastalarında HKHN için hazırlıklar tamamlanana kadar ikinci sıra tedavi seçeneklerinden anti-timosit globülin ve alemtuzumab gibi tedaviler kullanılabilir. Sekonder HLH'de ise alta yatan nedenin tedavisi yapılana kadar tedavinin temel amacı hiperinflamatuvar durumu ortadan kaldırmaktır. Bu amaçla özellikle sitokin eliminasyonu yapabilen plazma değişimi hızlı ve etkin bir tedavi seçeneği olmaktadır.

Kaynaklar

1. Agematsu K, Hokibara S, Nagumo H, Komiyama A. CD27: A Memory B-cell Marker. Trends Immunology Today. May 2000; 21:5 (204-205)
2. Alkhairy OK, Perez-Becker R, Driessen GJ et al. Novel Mutations In TNFRSF7/CD27: Clinical, Immunologic and Genetic Characterization of Human CD27 Deficiency. J Allergy Clin Immunol 2015; 136: 703-12.
3. Balta G, Okur H, Unal S ve ark. Assessment of clinical and laboratory presentations of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis patients with homozygous W374X mutation. Leukemia Research. 2010;34(8):1012-7.

4. Elyamany G, Alzahrani A, Elfaraiddi H, et al. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis: Single Center Series of 12 Cases From Saudi Arabia. *Clinical Medicine Insights: Pediatrics* 2016; 10: 21-26
5. Farquhar JW, Claire aux AE. Familial Haemophagocytic Reticulosis. *Arch Dis Child.* 1952; 27 (136): 519-525
6. Gurgey A1, Unal S, Okur H, Orhan D, Yurdakok M. Neonatal Primary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Turkish Children. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2008;30(12):871-6.
7. Gokce M, Balta G, Unal S, Oguz K, Cetin M, Gumruk F. Spinal Cord Involvement in a Child With Familial Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *J Pediatr Neurosci.* 2012;7(3):194-6.
8. Henter JI, Horne A, Arico M, et al. HLH-2004: Diagnostic and Therapeutic Guidelines for Haemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Pediatric Blood Cancer.* 2007; 48 (2): 124-131
9. Henter JI, Elinder G, Ost A; FHL Study Group of The Histocyte Society. Diagnostic Guidelines for Haemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Semin Oncol.* 1991; 18 (1): 29-33
10. Leach CT, Sumaya CV. Epstein-Barr Virus. In: Feigin&Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases (6th ed). Philadelphia: 2009
11. Okur H, Balta G, Akarsu N, Oner A, Patiroglu T, Bay A, Sayli T, Unal S, Gurgey A. Clinical and molecular aspects of Turkish familial hemophagocytic lymphohistiocytosis patients with perforin mutations. *Leukemia Research* 2008; 32(6): 972-5.
12. Sidel MG. CD27: A new player in the field of common variable immunodeficiency and EBV-associated lymphoproliferative disorder? (Letter) *Journal of Allergy Clinical Immunology.* 2012;129: 1179.
13. Sieni E, Cetica V, Hackmann Y, et al. Familial Hemophagocytic Lymphohistiocytosis: When Rare Diseases Shed Light on Immun System Functioning. *Front Immunol -.* 2014; 5: 167
14. Salzer E, Daschkey S, Choo S. et al. Combined Immunodeficiency with life-threatening EBV-associated lymphoproliferative disorder in patients lacking functional CD27. *Haematologica.* 2013; 98: 473-478
15. Taylor GS, Long HM, Brooks JM, Rickinson AB, Hislop AD. The Immunology of Epstein-Barr Virus-Induced Disease. *Annu. Rev. Immunol.* 2015;33:787-821
16. van Montfrans JM, Hoepelman AIM, Otto S et al. CD27 deficiency is associated with combined immunodeficiency and persistent symptomatic EBV viremia. *Journal of Allergy Clinical Immunology* 2012; 129:787-93
17. Zang L, Zhou J, Sokol L. Hereditary and Acquired Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Cancer Control.* 2014; 21 (4): 301-312