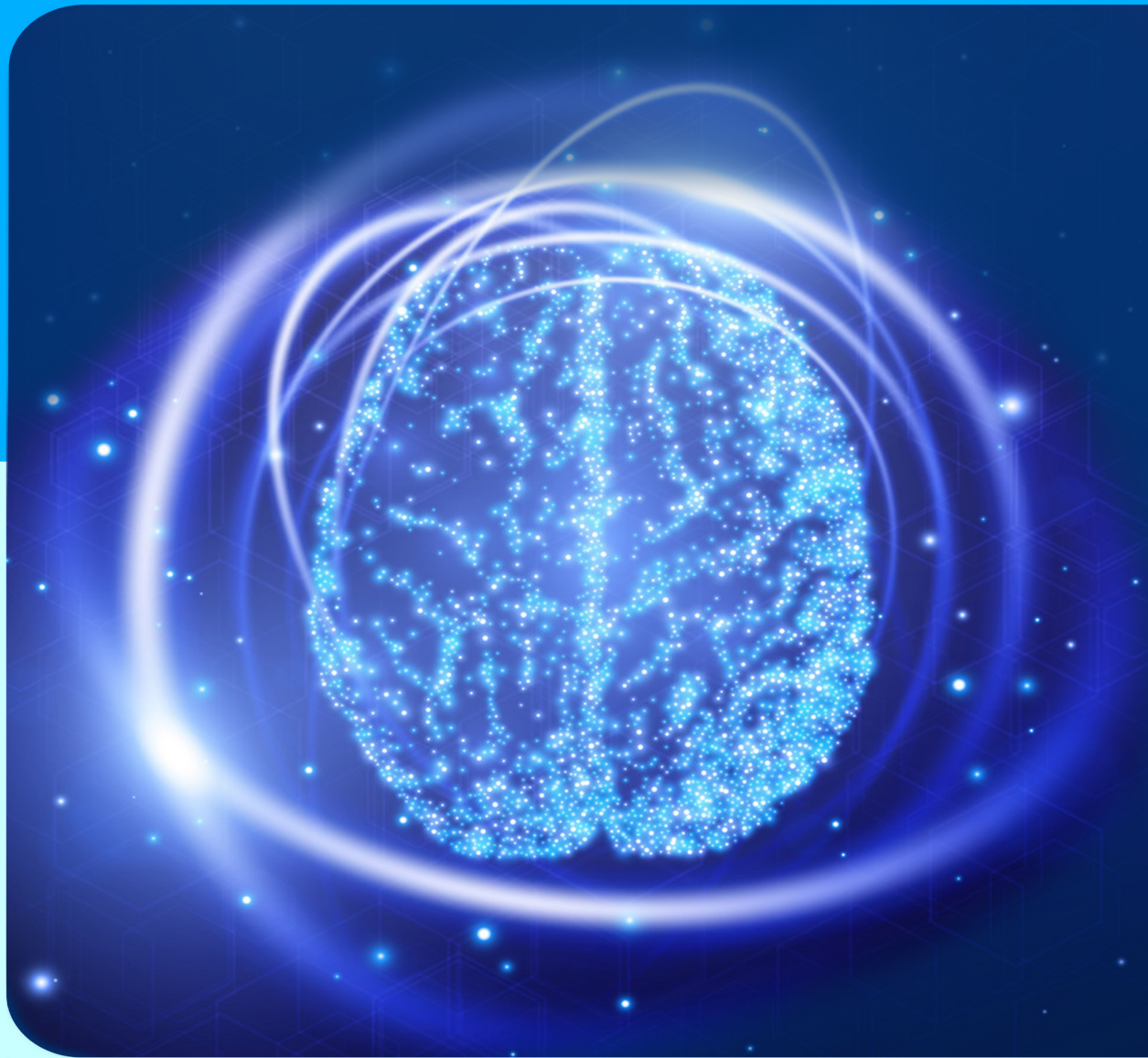


# Chronicles of Precision Medical Researchers

Editor in Chief  
**Resul YILMAZ, Prof. Dr.**

ISSN: 2757-6124

VOLUME:2 ISSUE:1 YEAR:2021



OPEN  
ACCESS





**Resul YILMAZ, Prof. Dr.**

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D. Çocuk Yoğun Bakım B.D.  
Tıp Fakültesi, Selçuk Üniversitesi, Konya, TÜRKİYE  
E-mail: drresul@gmail.com

**EDITOR-IN-CHIEF**

**BAŞ EDITÖR**

**Mustafa SÜREN, Prof. Dr.**

Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.D.  
Tıp Fakültesi, Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tokat, TÜRKİYE  
E-mail: drmustafasuren@gmail.com

**EDITORS**

**EDİTÖRLER**

**İsmail OKAN, Prof. Dr.**

Genel Cerrahi A.D.  
Tıp Fakültesi, İstanbul Medeniyet Üniversitesi, İstanbul, TÜRKİYE  
E-mail: hismailok@yahoo.com

**Tamer SEKMENLİ, Doç. Dr.**

Çocuk Cerrahisi A.D.  
Tıp Fakültesi, Selçuk Üniversitesi, Konya, TÜRKİYE  
E-mail: dr\_sekmenli@hotmail.com

**Adnan KIRMIT, Dr. Öğr. Üyesi,**

Tıbbi Biyokimya A.D.  
Tıp Fakültesi, Harran Üniversitesi, Şanlıurfa, TÜRKİYE  
E-mail: adnankirmit@harran.edu.tr

**Süheyla UZUN, Dr. Öğr. Üyesi,**

İç Hastalıkları A.D.  
Tıp Fakültesi, Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tokat, TÜRKİYE  
E-mail: szuzun@hotmail.com

**ISSN: 2757-6124**

**VOLUME 2 ISSUE 1 YEAR 2021**

The Owner and Publishing Manager on behalf of the  
Chronicles of Precision Medical Researchers.

**Prof. Dr. Resul YILMAZ**

Address: Selçuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi Çocuk Yoğun Bakım Bilim Dalı  
Alaeddin Keykubat Yerleşkesi Selçuklu/Konya 42075 Türkiye  
Phone: +90 (332) 241 50 00-445 13  
Fax: +90 (332) 241 21 84  
e-mail: chronpmr@yandex.com  
web: http://www.chronpmr.com

Publisher: MediHealth Academy Publishing



**İlhan ÇİFTÇİ, Prof Dr.**

Çocuk Cerrahisi A.D. Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Konya, TÜRKİYE

**Sevil ÇAYLI, Prof. Dr.**

Histoloji ve Embriyoloji A.D. Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara, TÜRKİYE

**Walaa Najm ABOOD, Assist. Prof. Dr.**

Immunology, University of Diyala /College of medicine, Iraq

**Fatma MERİÇ YILMAZ, Prof. Dr.**

Biyokimya A.D. Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara, TÜRKİYE

**Ayşe Gaye TOMATİR, Prof. Dr.**

Tıbbi Biyoloji A.D. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Denizli, TÜRKİYE

**Ahmet Afşin KUNDAK, Prof. Dr.**

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D.  
Neonatoloji B.D. Afyonkarahisar, TÜRKİYE

**Fatma OĞUN, Prof. Dr.**

Tıbbi Biyoloji ve Genetik A.D. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul, TÜRKİYE

**Fatma Aybala ALTAY, Doç. Dr.**

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji A.D. Tıp Fakültesi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi  
Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara, TÜRKİYE

**Dürdane AKSOY, Prof. Dr.**

Nöroloji A.D. Tıp Fakültesi, Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tokat, TÜRKİYE

**Hanifi SOYLU, Prof. Dr.**

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D.  
Neonatoloji B.D. Konya, TÜRKİYE

**Qutuba Ghanim Hessen KARWI, Dr. PhD.**

Pharmacology, University of Diyala /College of medicine, Iraq

**Hanefi VURAL, Prof. Dr.**

Fatih Sultan Mehmet Vakıf Üniversitesi Edebiyat Fakültesi, İstanbul, TÜRKİYE  
E-mail: hvural@fsm.edu.tr

**Hanifi SOYLU, Prof. Dr.**

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Neonatoloji B.D. İstanbul, TÜRKİYE  
E-mail: hasoylu@hotmail.com

**Şirin ÇETİN, Dr. Öğr. Üyesi,**

Biyostatistik A.D. Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tokat, TÜRKİYE  
E-mail: cetinsirin55@gmail.com

EDITORIAL BOARD

YAYIN KURULU

LANGUAGE EDITOR

DİL EDITÖRÜ

BIOSTATISTIC EDITOR

BİYOİSTATİSTİK EDITÖRÜ



## INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

### AIM AND SCOPE

The Journal will not consider manuscripts any that have been published elsewhere, or manuscripts that are being considered for another publication, or are in press. Studies previously announced in the congresses are accepted if this condition is stated. If any part of a manuscript by the same author(s) contains any information that was previously published, a reprint or a copy of the previous article should be submitted to the Editorial Office with an explanation by the authors

A technical review is performed to confirm that all of the required documentation has been submitted and to conduct a preliminary evaluation of the manuscript and supplementary files to assess suitability for the Journal. The manuscript will be returned to the Author in the event of any deficiency.

Chronicles of Precision Medical Researchers operates a blind review process. Contributions deemed suitable are then typically sent to a minimum of two independent expert reviewers in the field of study to assess the scientific quality of the paper.

The Editor/Editors are responsible for the final decision regarding acceptance or rejection of articles. The Editor's decision is final. If necessary, author(s) may be invited to submit a revised version of the manuscript. This invitation does not imply that the manuscript will be accepted for publication. Revised manuscripts must be sent to the Editorial Office within 4 (four) weeks, otherwise they will be considered as a new application. The corresponding author will be notified of the decision to accept or reject the manuscript for publication.

Statements and suggestions published in manuscripts are the authors' responsibility and do not reflect the opinions of the Editor, Associate Editors and the Editorial Board members.

The manuscript will not be returned to the authors whether the article is accepted or not. Copyright fee is not paid for the articles published in the journal. A copy of the journal will be sent to the corresponding author.

### Language of the Journal

The official languages of the Journal are Turkish and English. The manuscripts that are written in Turkish have abstracts in English, which makes the abstracts available to a broader audience.

### Authorship Criteria

After accepted for publication, all the authors will be asked to sign "Copyright Transfer Form" which states the following: "This work is not under active consideration for publication, has not been accepted for publication, nor has it been published, in full or in part (except in abstract form). I confirm that the study has been approved by the ethics committee." All authors should agree to the conditions outlined in the form.

Chronicles of Precision Medical Researchers has agreed to use the standards of the International Committee of Medical Journal Editors. The author(s) should meet the criteria for authorship according to the "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication. It is available at [www.icmje.org](http://www.icmje.org).

### Ethical Responsibility

The protocol of clinical research articles must be approved by the Ethics Committee.

In all studies conducted on humans, the "Material and Method" section was approved by the relevant committee or the Helsinki Declaration of Principles (<https://www.wma.net/what-we-do/medical-ethics/declaration-of-helsinki/>).

It should be stated in the text that all persons included in the study signed the an Informed Consent Form".

The articles submitted to the Chronicles of Precision Medical Researchers will be deemed to have been conducted in accordance with the Helsinki Declaration of Principles, and have received ethical and legal permissions and will not be held responsible.

If the "Animal" item was used in the study, the authors stated that in the Material and Method section of the article, they protect the animal rights in their studies in accordance with the principles of Guide for the Care and Use of Laboratory Animals ([www.nap.edu/catalog/5140.html](http://www.nap.edu/catalog/5140.html)) and that they have received approval from the ethics committees of their institutions. must specify.

In case reports, Informed Consent a should be obtained from patients regardless of the identity of the patient.

If the article includes the institution (directly or indirectly) providing financial support for the commercial connection or work, the authors; the commercial product used, the drug, the company has no commercial relationship with, or if there is any relationship (consultant, other agreements, etc.), the editor must inform the presentation page.

If Ethics Committee Approval is required in the article; the received document should be sent with the article.



The manuscript should be submitted to the Academic Plagiarism Prevention Program by the authors.

It is the authors' responsibility to ensure that the article complies with the ethical rules.

### Policy of Screening for Plagiarism

The manuscripts are scanned by the Journal using the iThenticate program for determination of plagiarism and non-ethical situations. Chronicles of Precision Medical Researchers will immediately reject manuscripts leading to plagiarism.

## TYPES OF MANUSCRIPT

Manuscripts should be submitted online via [www.chronpmr.com](http://www.chronpmr.com)

Original Articles should not exceed 3000 words and should be arranged under the headings of Abstract (not more than 300 words), Introduction, Materials and Methods, Results, Discussion, Conclusion and References.

Case Reports should not exceed 1000 words and 10 references, and should be arranged as follows: Abstract, Introduction, Case Report, Discussion and References. It may be accompanied by only one figure or table.

Letter to the Editor should not exceed 500 words. Short relevant comments on medical and scientific issues, particularly controversies, having no more than five references and one table or figure are encouraged. Where letters refer to an earlier published paper, authors will be offered right of reply.

Reviews are not accepted unless written on the invitation of the Editorial Board.

## PREPARATION OF MANUSCRIPTS

All articles submitted to the Journal must comply with the following instructions:

- a) Submissions should be doubled-spaced and typed in Arial 10 points.
- b) All pages should be numbered consecutively in the top right-hand corner, beginning with the title page.
- c) The title page should not include the names and institutions of the authors.
- d) The manuscript should be presented in the following order: Title page, Abstract (English, Turkish), Keywords (English, Turkish), Introduction, Materials and Methods, Results, Discussion, Conclusion, Acknowledgements (if present),

References, Figure Legends, Tables (each table, complete with title and foot-notes, on a separate page) and Appendices (if present) presented each on a separate page.

### Title

The title should be short, easy to understand and must define the contents of the article.

### Abstract

Abstract should be in both English and Turkish and should consist "Aim, Materials and Methods, Results and Conclusion". The purpose of the study, the setting for the study, the subjects, the treatment or intervention, principal outcomes measured, the type of statistical analysis and the outcome of the study should be stated in this section (up to 300 words). Abstract should not include reference. No abstract is required for the letters to the Editor.

### Keywords

Not more than five keywords in order of importance for indexing purposes should be supplied below the abstract and should be selected from Index Medicus Medical Subject Headings (MeSH), available at [www.nlm.nih.gov/meshhome.html](http://www.nlm.nih.gov/meshhome.html).

### Text

Authors should use subheadings to divide sections regarding the type of the manuscript as described above. Statistical methods used should be specified in the Materials and Methods section.

### References

In the text, references should be cited using Arabic numerals in parenthesis in the order in which they appear. If cited only in tables or figure legends, they should be numbered according to the first identification of the table or figure in the text. Names of the journals should be abbreviated in the style used in Index Medicus. The names of all authors should be cited when there are six or fewer; when seven or more, the first three should be followed by et al. The issue and volume numbers of the referenced journal should be added.

### References should be listed in the following form:

#### Journal article

Teke Z, Kabay B, Aytakin FO et al. Pyrrolidine dithiocarbamate prevents 60 minutes of warm mesenteric ischemia/reperfusion injury in rats. *Am J Surg* 2007; 194(6):255-62.

#### Supplement

Solca M. Acute pain management: Unmet needs and new advances in pain management. *Eur J Anaesthesiol* 2002; 19(Suppl 25): 3-10.



**Online article not yet published in an issue**

Butterly SJ, Pillans P, Horn B, Miles R, Sturtevant J. Off-label use of rituximab in a tertiary Queensland hospital. Intern Med J doi: 10.1111/j.1445-5994.2009.01988.x

**Book**

**Sample 1:** Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. Medical microbiology. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2002.

**Sample 2:** Sümbüloğlu K, Akdağ B. Regresyon Yöntemleri ve Korelasyon Analizi. Hatiboğlu Yayınevi: Ankara; 2007.

**Chapter in a book**

Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B, Kinzler KW, editors. The genetic basis of human cancer. New York: McGraw-Hill; 2002. p. 93113.

**Journal article on the Internet**

Abood S. Quality improvement initiative in nursing homes: The ANA acts in an advisory role. Am J Nurs [serial on the Internet] 2002 [cited 12 Aug 2002]; 102. Available from: [www.nursingworld.org/AJN/2002/june/wawatch.htm](http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/wawatch.htm)

**Website**

Cancer-pain.org [homepage on the Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources [updated 16 May 2002; cited 9 Jul 2002]. Available from: [www.cancer-pain.org](http://www.cancer-pain.org)

**An organization as an author**

The Intensive Care Society of Australia and New Zealand. Mechanical ventilation strategy in ARDS: Guidelines. Int Care J Aust 1996;164:282-4.

**Acknowledgements**

The source of financial grants and the contribution of colleagues or institutions should be acknowledged.

**Tables**

Tables should be complementary, but not duplicate information contained in the text. Tables should be numbered consecutively in Arabic numbers, with a descriptive, self-explanatory title above the table. All abbreviations should be explained in a footnote. Footnotes should be designated by symbols in the following order: \*, †, ‡, §, ¶.

**Figures**

All illustrations (including line drawings and photographs) are classified as figures. Figures must be added to the system as separate .jpg or .gif files (approximately 500x400 pixels, 8 cm in width and at least 300 dpi resolution). Figures should be numbered consecutively in Arabic numbers and should be cited in parenthesis in consecutive order in the text.

**Figure Legends**

Legends should be self-explanatory and positioned on a separate page. The legend should incorporate definitions of any symbols used and all abbreviations and units of measurements should be explained. A letter should be provided stating copyright authorization if figures have been reproduced from another source.

**Measurements and Abbreviations**

All measurements must be given in metric system (Système International d'Unités, SI). Example: mg/kg, µg/kg, mL, mL/kg, mL/kg/h, mL/kg/min, L/min, mmHg, etc. Statistics and measurements should always be given in numerals, except where the number begins a sentence. When a number does not refer to a unit of measurement, it is spelt out, except where the number is greater than nine.

Abbreviations that are used should be defined in parenthesis where the full word is first mentioned. Some common abbreviations can be used, such as iv, im, po, and sc.

Drugs should be referred to by their generic names, rather than brand names.

**Editorial Correspondence**

Prof. Dr. Resul YILMAZ  
Selçuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi  
Çocuk Yoğun Bakım Bilim Dalı  
Alaeddin Keykubat Yerleşkesi Selçuklu/Konya 42075 Türkiye  
Phone: +90 (332) 241 50 00-44513  
Faks: +90 (332) 241 21 84

**Chronicles of Precision Medical Researchers**

[www.chronpmr.com](http://www.chronpmr.com)  
e-mail: [chronpmr@yandex.com](mailto:chronpmr@yandex.com)

**Checklist for Manuscripts**

Review guide for authors and instructions for submitting manuscripts through the electronic submission, website at

<http://www.chronpmr.com>



## YAZARLARA BİLGİ

### AMAÇ ve KAPSAM

Chronicles of Precision Medical Researchers Dergisi, dört ayda bir yayımlanır ve üç sayı ile bir cilt tamamlanır. Dergi; pediatri ile ilgili tüm nitelikli klinik ve deneysel araştırmaları, olgu sunumlarını ve editöre mektupları yayımlar.

Chronicles of Precision Medical Researchers Dergisi, bilimsel yayınlara açık erişim sağlar. Dergi basımından hemen sonra, makalelerin tam metinlerine ücretsiz ulaşılabilir.

Dergide yayımlanmak üzere gönderilen yazıların daha önce başka bir yerde yayımlanmamış veya yayımlanmak üzere gönderilmemiş olması gerekir. Daha önce kongrelerde sunulmuş çalışmalar, bu durum belirtilmek koşuluyla kabul edilir. Makale, yazar(lar)ın daha önce yayımlanmış bir yazısındaki konuların bir kısmını içeriyorsa bu durum belirtilmeli ve yeni yazı ile birlikte önceki makalenin bir kopyası da Yayın Bürosu'na gönderilmelidir.

Gerekli tüm belgelerin sunulduğunu teyit etmek ve dergiye uygunluğunu değerlendirmek için makale ve ek dosyaların ön değerlendirmesini yapmak üzere teknik bir inceleme yapılır. Herhangi bir eksiklik olması halinde makale yazara iade edilecektir. Chronicles of Precision Medical Researchers Dergisi kör bir inceleme süreci yürütmektedir. Uygun görülen yazılar daha sonra makalenin bilimsel kalitesini değerlendirmek için çalışma alanında en az iki bağımsız uzmana gönderilir. Editör / Editörler makalelerin kabulü veya reddi ile ilgili nihai karardan sorumludur.

Editörün kararı kesindir. Gerekli olduğu durumlarda, yazar(lar)dan düzeltme istenebilir. Yazardan düzeltme istenmesi, yazının yayımlanacağı anlamına gelmez. Bu düzeltmelerin en geç 21 gün içinde tamamlanıp dergiye gönderilmesi gereklidir. Aksi halde yeni başvuru olarak değerlendirilir. Sorumlu yazara yazının kabul veya reddedildiğine dair bilgi verilir.

Dergide yayımlanan yazıların etik, bilimsel ve hukuki sorumluluğu yazar(lar)a ait olup Editör, Editör Yardımcısı ve Yayın Kurulu'nun görüşlerini yansıtmaz.

Dergide yayımlanması kabul edilse de edilmese de, yazı materyali yazarlara geri verilmez. Dergide yayımlanan yazılar için telif hakkı ödenmez. Bir adet dergi, sorumlu yazara gönderilir.

### Derginin Yazı Dili

Derginin yazı dili Türkçe ve İngilizcedir. Dili Türkçe olan yazılar, İngilizce özetleri ile yer alır. Yazının hazırlanması sırasında, Türkçe kelimeler için Türk Dil Kurumundan ([www.tdk.gov.tr](http://www.tdk.gov.tr)), teknik terimler için Türk Tıp Terminolojisinden ([www.tipterimleri.com](http://www.tipterimleri.com)) yararlanılabilir.

### Yazarlık Kriterleri

Dergide yayınlanması uygun bulunan tüm yazıların araştırma ve yayın etiğine uygun hazırlandığı, varsa sağlanan fonun kaynağının tanımlandığı, başka yerde yayımlanmadığı veya yayımlanmak üzere gönderilmediği, çalışmaya katılan tüm yazarlar tarafından yazının son halinin onaylandığı, yayımlanacak yazı ile ilgili telif haklarının dergiye devredildiği, tüm yazarların imzaları ile "Yayın Hakkı Devir Formu"nda belirtilmesi gerekir.

Chronicles of Precision Medical Researchers Dergisi, Uluslararası Tıp Dergileri Editörleri Kurulu'nun (International Committee of Medical Journal Editors) "Biyomedikal Dergilere Gönderilen Makalelerin Uyması Gereken Standartlar: Biyomedikal Yayınların Yazımı ve Baskıya Hazırlanması (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication)" standartlarını kullanmayı kabul etmektedir. Bu konudaki bilgiye [www.icmje.org](http://www.icmje.org) adresinden ulaşılabilir.

### Etik Sorumluluk

Etik Sorumluluk / Kurallar: Klinik araştırma makalelerinin protokolü Etik Komitesi tarafından onaylanmış olmalıdır.

İnsanlar üzerinde yapılan tüm çalışmalarda "Gereç ve Yöntem" bölümünde çalışmanın ilgili komite tarafından onaylandığı veya çalışmanın Helsinki İlkeler Deklarasyonu'na (<https://www.wma.net/what-we-do/medical-ethics/declaration-of-helsinki/>) uyularak gerçekleştirildiğine dair bir cümle yer almalıdır.

Çalışmaya dahil edilen tüm kişilerin Bilgilendirilmiş Onam Formu'nu imzaladığı metin içinde belirtilmelidir.

Chronicles of Precision Medical Researchers Dergisi'ne gönderilen makalelerdeki çalışmaların Helsinki İlkeler Deklarasyonu'na uygun olarak yapıldığı, kurumsal etik ve yasal izinlerin alındığı varsayılacak ve bu konuda sorumluluk kabul edilmeyecektir.

Çalışmada "Hayvan" ögesi kullanılmış ise yazarlar, makalenin Gereç ve Yöntem bölümünde hayvan haklarını Guide for the Care and Use of Laboratory Animals ([www.nap.edu/catalog/5140.html](http://www.nap.edu/catalog/5140.html)) prensipleri doğrultusunda koruduklarını, çalışmalarında ve kurumlarının etik kurullarından onay aldıklarını belirtmek zorundadır.

Olgu sunumlarında hastanın kimliğinin ortaya çıkmasına bakılmaksızın hastalardan "Bilgilendirilmiş rıza" alınmalıdır.

Makalede ticari bağlantı veya çalışma için maddi destek veren kurum (doğrudan veya dolaylı) mevcut ise yazarlar; kullanılan ticari ürün, ilaç, firma ile ticari hiçbir ilişkisinin olmadığını veya varsa nasıl bir ilişkisinin olduğunu (konsültan, diğer anlaşmalar vs.), editöre sunum sayfasında bildirmek zorundadır.



Makalede Etik Kurul Onayı alınması gerekli ise; alınan belge makale ile birlikte gönderilmelidir.

Makale yazarlar tarafından akademik intihal önleme programından geçirilmelidir.

Makalenin etik kurallara uygunluğu yazarların sorumluluğundadır.

### İntihal Taraması Politikası

Makaleler, intihal ve etik olmayan durumların belirlenmesi için iThenticate programı kullanılarak Journal tarafından taranır. Chronicles of Precision Medical Researchers Dergisi intihallere yol açan makaleleri derhal reddedecektir.

## YAZI TÜRLERİ

Yazılar, elektronik ortamda [www.chronpmr.com](http://www.chronpmr.com) adresine gönderilir.

Orijinal makaleler, 3000 sözcük sayısını aşmamalı, “Öz (en fazla 300 kelime), Giriş, Gereç ve Yöntem, Bulgular, Tartışma, Sonuç, Kaynaklar” bölümlerinden oluşmalıdır.

Olgu Sunumu, “Öz, Giriş, Olgu Sunumu, Tartışma, Kaynaklar” şeklinde düzenlenmelidir. En fazla 1000 sözcük ile sınırlıdır. Sadece bir tablo veya şekil ile desteklenebilir.

Editöre Mektup, yayımlanan metinlerle veya mesleki konularla ilgili olarak 500 sözcüğü aşmayan ve beş kaynak ile bir tablo veya şekil içerecek şekilde yazılabilir. Ayrıca daha önce dergide yayınlanmış metinlerle ilişkili mektuplara cevap hakkı verilir.

Yayın Kurulu'nun daveti üzerine yazılanlar dışında derleme kabul edilmez.

## MAKALENİN HAZIRLANMASI

Dergide yayınlanması istenilen yazı için aşağıdaki kurallara uyulmalıdır.

- Yazı; iki satır aralıklı olarak, Arial 10 punto ile yazılmalıdır.
- Sayfalar başlık sayfasından başlamak üzere, sağ üst köşesinde numaralandırılmalıdır.
- Online makale sistemine yüklenen word dosyasının başlık sayfasında (makalenin adını içeren başlık sayfası), yazarlara ait isim ve kurum bilgileri yer almamalıdır.
- Makale, şu bölümleri içermelidir: Her biri ayrı sayfada yazılmak üzere; Türkçe ve İngilizce Başlık Sayfası, Öz, Abstract, Anahtar Sözcükler, Keywords, Giriş, Gereç ve Yöntem, Bulgular, Tartışma, Sonuç, Açıklamalar (varsa), Kaynaklar, Şekil Alt Yazıları, Tablolar (başlıkları ve açıklamalarıyla beraber), Ekler (varsa).

### Yazının Başlığı

Kısa, kolay anlaşılır ve yazının içeriğini tanımlar özellikte olmalıdır.

### Özetler

Türkçe (Öz) ve İngilizce (Abstract) olarak yazılmalı, Amaç, Gereç ve Yöntem, Bulgular ve Sonuç (Aim, Materials and Methods, Results, Conclusion) olmak üzere dört bölümden oluşmalı, en fazla 300 sözcük içermelidir. Araştırmanın amacı, yapılan işlemler, gözlemsel ve analitik yöntemler, temel bulgular ve ana sonuçlar belirtilmelidir. Özetle kaynak kullanılmamalıdır. Editöre mektup için özet gerekmemektedir.

### Anahtar Sözcükler

Türkçe Öz ve İngilizce Abstract bölümünün sonunda, Anahtar Sözcükler ve Keywords başlığı altında, bilimsel yazının ana başlıklarını yakalayan, Index Medicus Medical Subject Headings (MeSH)'e uygun olarak yazılmış en fazla beş anahtar sözcük olmalıdır. Anahtar sözcüklerin, Türkiye Bilim Terimleri'nden ([www.bilimterimleri.com](http://www.bilimterimleri.com)) seçilmesine özen gösterilmelidir.

### Metin

Yazı metni, yazının türüne göre yukarıda tanımlanan bölümlerden oluşmalıdır. Uygulanan istatistiksel yöntem, Gereç ve Yöntem bölümünde belirtilmelidir.

### Kaynaklar

Chronicles of Precision Medical Researchers Dergisi, Türkçe kaynaklardan yararlanmaya özel önem verdiğini belirtir ve yazarların bu konuda duyarlı olmasını bekler.

Kaynaklar metinde yer aldıkları sırayla, cümle içinde atıfta bulunulan ad veya özelliği belirten kelimenin hemen bittiği yerde ya da cümle bitiminde noktadan önce parantez içinde Arabik rakamlarla numaralandırılmalıdır. Metinde, tablolarda ve şekil alt yazılarında kaynaklar, parantez içinde Arabik numaralarla nitelendirilir. Sadece tablo veya şekil alt yazılarında kullanılan kaynaklar, tablo ya da şeklin metindeki ilk yer aldığı sıraya uygun olarak numaralandırılmalıdır. Dergi başlıkları, Index Medicus'ta kullanılan tarza uygun olarak kısaltılmalıdır. Kısaltılmış yazar ve dergi adlarından sonra nokta olmamalıdır. Yazar sayısı altı veya daha az olan kaynaklarda tüm yazarların adı yazılmalı, yedi veya daha fazla olan kaynaklarda ise üç yazar adından sonra et al. veya ve ark. yazılmalıdır. Kaynak gösterilen derginin sayı ve cilt numarası mutlaka yazılmalıdır.

Kaynaklar, yazının alındığı dilde ve aşağıdaki örneklerde görüldüğü şekilde düzenlenmelidir.





### Dergilerdeki yazılar

Teke Z, Kabay B, Aytakin FO et al. Pyrrolidine dithiocarbamate prevents 60 minutes of warm mesenteric ischemia/reperfusion injury in rats. Am J Surg 2007;194(6):255-62.

### Ek sayı (Supplement)

Solca M. Acute pain management: Unmet needs and new advances in pain management. Eur J Anaesthesiol 2002;19(Suppl 25):3-10.

### Henüz yayınlanmamış online makale

Butterly SJ, Pillans P, Horn B, Miles R, Sturtevant J. Off-label use of rituximab in a tertiary Queensland hospital. Intern Med J doi: 10.1111/j.1445-5994.2009.01988.x

### Kitap

**Örnek 1:** Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. Medical microbiology. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2002.

**Örnek 2:** Sümbüloğlu K, Akdağ B. Regresyon Yöntemleri ve Korelasyon Analizi. Hatiboğlu Yayınevi: Ankara; 2007.

### Kitap bölümü

Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B, Kinzler KW, editors. The genetic basis of human cancer. New York: McGraw-Hill; 2002. p. 93113.

### İnternet makalesi

Abood S. Quality improvement initiative in nursing homes: The ANA acts in an advisory role. Am J Nurs [serial on the Internet] 2002 [cited 12 Aug 2002]; 102. Available from: www.nursingworld.org/AJN/2002/june/wawatch.htm

### Web Sitesi

Cancer-pain.org [homepage on the Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources [updated 16 May 2002; cited 9 July 2002]. Available from: www.cancer-pain.org

### Yazar olarak bir kuruluş

The Intensive Care Society of Australia and New Zealand. Mechanical ventilation strategy in ARDS: Guidelines. Int Care J Aust 1996;164:282-4.

### Açıklamalar

Varsa finansal kaynaklar, katkı sağlayan kurum, kuruluş ve kişiler bu bölümde belirtilmelidir.

### Tablolar

Tablolar metni tamamlayıcı olmalı, metin içerisinde tekrarlanan bilgiler içermemelidir. Metinde yer alma sıralarına göre Arabik sayılarla numaralandırılıp tablonun üstüne kısa ve açıklayıcı bir başlık yazılmalıdır. Tabloda yer alan kısaltmalar, tablonun hemen altında açıklanmalıdır. Dipnotlarda sırasıyla şu semboller kullanılabilir: \*, †, ‡, §, ¶.

### Şekiller

Şekil, resim, grafik ve fotoğrafların tümü "Şekil" olarak adlandırılmalı ve ayrı birer .jpg veya .gif dosyası olarak (yaklaşık 500x400 piksel, 8 cm eninde ve en az 300 dpi çözünürlükte) sisteme eklenmelidir. Şekiller metin içinde kullanım sıralarına göre Arabik rakamla numaralandırılmalı ve metinde parantez içinde gösterilmelidir.

### Şekil Alt Yazıları

Şekil alt yazıları, her biri ayrı bir sayfadan başlayarak, şekillere karşılık gelen Arabik rakamlarla çift aralıklı olarak yazılmalıdır. Şeklin belirli bölümlerini işaret eden sembol, ok veya harfler kullanıldığında bunlar alt yazıda açıklanmalıdır. Başka yerde yayınlanmış olan şekiller kullanıldığında, yazarın bu konuda izin almış olması ve bunu belgelemesi gerekir.

### Ölçümler ve Kısaltmalar

Tüm ölçümler metrik sisteme (Uluslararası Birimler Sistemi, SI) göre yazılmalıdır. Örnek: mg/kg, µg/kg, mL, mL/kg, mL/kg/h, mL/kg/min, L/min, mmHg, vb. Ölçümler ve istatistiksel veriler, cümle başında olmadıkları sürece rakamla belirtilmelidir. Herhangi bir birimi ifade etmeyen ve dokuzdan küçük sayılar yazı ile yazılmalıdır. Metin içindeki kısaltmalar, ilk kullanıldıkları yerde parantez içinde açıklanmalıdır. Bazı sık kullanılan kısaltmalar; iv, im, po ve sc şeklinde yazılabilir.

İlaçların yazımında jenerik isimleri kullanılmalıdır.

### İletişim

Prof. Dr. Resul YILMAZ

Selçuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi Çocuk Yoğun Bakım Bilim Dalı  
Alaeddin Keykubat Yerleşkesi Selçuklu/Konya 42075 Türkiye

Tel: +90 (332) 241 50 00-44513

Faks: +90 (332) 241 21 84

### Chronicles of Precision Medical Researchers Dergisi

www.chronpmr.com

email: chronpmr@yandex.com

### Kontrol Listesi

- Türkçe ve İngilizce başlık,
- Türkçe ve İngilizce özet
- Türkçe ve İngilizce anahtar sözcükler (En fazla 5 sözcük)
- İki satır aralıklı yazılmış metin (Arial, 10 punto)
- Kurallara uygun hazırlanmış tablo ve şekiller
- Kurallara uygun yazılmış kaynaklar
- İmzalı "Yayın Hakkı Devir Formu" (makale yayın için kabul edildikten sonra istenmektedir)



EDITORIAL

|   |   |           |
|---|---|-----------|
|   | <b>Çocuk Yoğun Bakım Hastasında Beslenme Ne Zaman Başlanmalı?</b><br>When Should Nutrition Be Started in Pediatric Intensive Care Patients? |           |
| 1 | .....   | Yılmaz R. |

ORIGINAL ARTICLE

|   |  |                    |
|---|--|--------------------|
|   | <b>Seroprevalence of Human Parvovirus B19 in Symptomatic and Asymptomatic Cases</b><br>Semptomatik ve Asemptomatik Vakalarda İnsan Parvovirus B19 Seroprevalansı |                    |
| 3 | .....  | Yılmaz N, Özsoy M. |

|   |   |                          |
|---|---|--------------------------|
|   | <b>Çocuk Acil Kliniğinde Non-İnvaziv Mekanik Ventilasyon Deneyimi</b><br>Non-Invasive Mechanical Ventilation Experience in a Pediatric Emergency Clinic |                          |
| 9 | .....   | Türe E, Yazar A, Akın F. |

|    |   |   |
|----|---|---|
|    | <b>Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi Nedeniyle Çocuk Yoğun Bakım Ünitesine Yatırılan Hastalarda Trombosit Aktivite Belirteçlerinin Etkisi</b><br>Effect of Platelet Activity Markers on Patients Admitted to Children's Intensive Care Unit due to Crimean-Congo Hemorrhagic Fever |   |
| 13 | .....   | Yılmaz R, Karaaslan E, Albayrak SE, Gül A, Kasap T. |

REVIEW

|    |   |            |
|----|---|------------|
|    | <b>Prematur Telarşa Yaklaşım</b><br>Approach to Premature Thelarche |            |
| 19 | .....   | Akyürek N. |



## Çocuk Yoğun Bakım Hastasında Beslenme Ne Zaman Başlanmalı?

### When Should Nutrition Be Started in Pediatric Intensive Care Patients?

 Resul Yılmaz<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Selcuk University School of Medicine Department of Pediatrics, Division of Pediatric Critical Care, Konya, Turkey

Kritik hastalıklar hipermetabolizma ve malnütrisyona yol açarlar (1,2). Ciddi hastalığı olan çocuklarda malnütrisyona artmış morbidite ve mortalite ile güçlü ilişkisi gösterilmiştir (3,4). Güncel sistematik derleme ve rehberler göre enteral beslenme daha az septik morbidite ile ayrıca parenteral beslenmenin komplikasyon ve artmış mortalite ile ilişkisi olduğundan çocuk yoğun bakımda öncelikle enteral beslenme önerilmektedir (5,6).

Çocuk yoğun bakımlarda hastalara beslenme tedavisinin başlanması akut patolojinin düzeltilmesi sonrasında bırakılmaktadır, ancak hastalarda iyi sonuçlara erişmede uygun beslenme kritik role sahiptir. Çocuk yoğun bakımda sağkalım enerjinin yerine konması ile yakın ilişkilidir (7). Yoğun bakımların tarihsel gelişimine bağlı olarak kompleks ve ileri teknoloji kullanımı nedeniyle beslenme geri plana itilmişti, ancak beslenmenin altta yatan hastalığı düzenlediği gösterildikten sonra beslenme desteği tanımlı beslenme tedavisi olarak değişmiştir (8).

Çocuk yoğun bakımda beslenme tedavisi/desteği verilmesi çoğu zaman çok zor olabilmektedir, çünkü sıvı kısıtlaması, beslenme intoleransı, girişim ve ameliyatlar için aç bırakılma beslenmeye ara verilmesi oldukça yaygın bir durumdur. Diğer bir zorluk ise çocuklarda beslenme gereksinimini belirlemedeki zorluktur (8, 9).

Kritik hastalığı olan çocukların sağlıklı çocuklardan enerji gereksinimi açısından altta yatan hastalık ve büyüme ile ilgili birçok farkları bulunmaktadır (eşlik eden hastalıklar, hastalık öncesi enerji rezervi, hastalığa yanıt)

Kritik hastalığı olan çocuklarda amaç enerji katabolizmasını ve aşırı beslemeyi önlemek olmalıdır. Erişkinlerde yapılan birçok araştırmada az ya da

aşırı beslenmenin sonuçları olumsuz etkilediği gösterilmiştir. Malnütrisyona (obezite dahil) uzamış mekanik ventilasyon gereksinimi, uzamış yoğun bakım ve hastanede kalış süresi, artmış enfeksiyon ve artmış mortalite ile ilişkilidir (10).

Beslenme tedavisi başlanmadan önce hekimin kafasında bazı sorular belirlemektedir. Bu soruların çözülmesi gerekir.

1. Beslenme durumu çocuk yoğun bakım hastasının sonuçlarına etkisi nasıldır?
2. Çocuk yoğun bakımda malnütrisyona ve malnütrisyona riski nasıl taranır ve nasıl tanımlanır?
3. Kritik çocuk hastada önerilen enerji gereksinimi ne kadardır?
4. İndirek kalorimetre kullanılmalı mıdır?
5. Kritik çocukta hedef kalori alımı ne kadardır?
6. Kritik çocukta hedef protein sunumu, hedefi, alımı ne kadardır, bu hedefe nasıl, ne kadar sürede ulaşılır?
7. Kritik çocukta enteral beslenme uygun mudur?
8. Enteral beslenmenin yararı nedir? Nasıl uygulanır? Nereden uygulanır?
9. Enteral beslenme ne zaman uygulanır?
10. Kritik çocukta **parenteral beslenme** endikasyonları nedir ve **ne zaman başlanmalıdır**?

Çocuk yoğun bakımda beslenmenin nasıl, nereden ve ne zaman yapılacağına karar vermeden önce beslenme durumunun değerlendirilmesi gerekir. Çocuk Yoğun bakımlarda başvurudan itibaren 48 saat içinde beslenme durumunun değerlendirmesi önerilmektedir. Hasta yatışı uzun sürdüğünde haftada bir yine beslenme durumu değerlendirilmelidir (6).

**Corresponding Author:** Resul Yılmaz

**Address:** Selcuk University School of Medicine Department of Pediatrics, Division of Pediatric Critical Care, Konya, Turkey

**E-mail:** drresul@gmail.com

**Başvuru Tarihi/Received:** 26.07.2021

**Kabul Tarihi/Accepted:** 26.07.2021



**Beslenme Durumu Nasıl Değerlendirilir?**

Başvuruda boy ve vücut ağırlığı ölçülmelidir, 3 yaştan küçüklerde baş çevresi de ölçülmelidir. Bu değerle ile BMI z kuru hesaplanmalıdır. 2 yaşından küçüklerde ise boya göre ağırlık belirlenmelidir. Boyun tam olarak ölçülemediği durumlarda yaşa göre ağırlık grafikleri kullanılabilir (9).

**Enteral Beslenme mi? Parenteral Beslenme mi?**

Gözlemsel çalışmalara göre kritik hasta çocuklarda besinlerin sunumunda Enteral beslenme önerilmektedir. Enteral beslenmenin uygulanmasında birçok engel ile karşılaşmaktadır.

- Enteral beslenme başlamada gecikme,
- beslenme intoleransı,
- işlem veya ameliyat nedeniyle aç bırakılma,
- uzamış açlık.

Gereksiz gecikme ve uzamış açlığın önlenmesi önerilmektedir (8).

**Enteral Beslenme ne Zaman Başlanmalı?**

Bu konuda randomize kontrollü çalışmalar (RCT) yetersizdir. Uzman görüşlerine göre eğer bir kontrendikasyon yoksa ilk 24-48 saatte Enteral beslenme başlanması önerilmektedir. Erken Enteral beslenme (6-48 saat) başlanmasının sağ kalıma fayda sağladığı gösterilmiştir (8).

**Erken enteral beslenme** hedeflenen kalori gereksiniminin %25'inin çocuk yoğun bakıma başvurusu itibarıyla ilk 48 saatte karşılanması olarak tanımlanmıştır (11,12).

Enstitü olarak bir rehber eşliğinde, başlama zamanı, EB için uygunluk ve artış hızını içeren basamaklı bir algoritim kullanımı önerilmektedir. Böylece EB başlanmasında gecikmenin önlenildiği gösterilmiştir.

**Parenteral Beslenme ne Zaman Başlanmalı?**

Bu konuda yalnızca 1 RCT mevcuttur ve ilk 24 saatte parenteral beslenmenin başlanması ÖNERİLMEMEKTEDİR. Eğer ilk hafta içinde hiç enteral beslenme yapılamayacaksa PN başlanabilir, aksi takdirde normal beslenme durumu olan hastada 1 hafta sonrasına kadar PN başlanması geciktirilebilir. Beslenme durumuna bakılmaksızın tüm çocuk yoğun bakım hastalarına parenteral beslenme başlanmasının 1 hafta sonraya bırakılması gibi evrensel uygulamaya gidilmemelidir. Ağır malnütre hastalarda parenteral beslenmeye daha erken başlamak gerekecektir (7).

**Enteral Beslenmenin Yetersiz Kaldığı Durumda Ek Olarak Parenteral Beslenmenin Rolü Nedir?**

- Bu konuda 1 RCT mevcuttur ve başlangıç beslenme değerlendirmesi normal olan ve beslenme durumu bozulma riski düşük olan hastalarda ek olarak PN başlanması 1 haftaya kadar geciktirilebileceği belirtilmiştir.

- Metabolik bozulma için riskli hastalar
  - » Düşük kilolu, overweight ve obez hastalar
  - » Yoğun bakımda kaldığı süreçte >10% ağırlık kazanımı ya da kaybı
  - » İsrarla order edilen kalori hedeflerini karşılayamama
  - » Ventilatörden ayırmada başarısızlık, ventilatör desteğini artırma gereksinimi
  - » 7 günden uzun süre kas gevşetici gereksinimi
  - » Disotonominin kanıtının olduğu Nörolojik travma Onkolojik tanılar
  - » Termal hasarlar
  - » 7 günden uzun mekanik ventilatör desteği
  - » Çocukların ciddi hipermetabolik ya da hipometabolik zannedilmesi

**KAYNAKLAR**

11. Clifton GL, Robertson CS, Choi SC. Assessment of nutritional requirements of head-injured patients. *Journal of neurosurgery* 1986;64(6):895-901.
12. Monk DN, Plank LD, Franch-Arcas G, Finn PJ, Streat SJ, Hill GL. Sequential changes in the metabolic response in critically injured patients during the first 25 days after blunt trauma. *Annals of surgery* 1996;223(4):395.
13. Daley J, Khuri SF, Henderson W, et al. Risk adjustment of the postoperative morbidity rate for the comparative assessment of the quality of surgical care: results of the National Veterans Affairs surgical risk study1. *J Am Coll Surg* 1997;185(4):328-40.
14. Dempsey D, Mullen J, Buzby G. The link between nutritional status and clinical outcome: can nutritional intervention modify it? *Am J Clin Nutr* 1988;47(2):352-6.
15. Heyland D. Nutritional support in the critically ill patient: a critical review of the evidence. *Crit Care Clin* 1998;14(3):423-40.
16. Mehta NM, Skillman HE, Irving SY, et al. Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the pediatric critically ill patient: Society of Critical Care Medicine and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. *J Parenter Enteral Nutr* 2017;41(5):706-42.
17. Briassoulis G, Zavras N, Hatzis T. Malnutrition, nutritional indices, and early enteral feeding in critically ill children. *Nutrition* 2001;17(7-8):548-57.
18. Jones NE, Heyland DK. Pharmaconutrition: a new emerging paradigm. *Curr Opin Gastroenterol* 2008;24(2):215-22.
19. Lambe C, Hubert P, Jouvet P, Cosnes J, Colomb V. A nutritional support team in the pediatric intensive care unit: changes and factors impeding appropriate nutrition. *Clin Nutr* 2007;26(3):355-63.
20. Alberda C, Gramlich L, Jones N, et al. The relationship between nutritional intake and clinical outcomes in critically ill patients: results of an international multicenter observational study. *Intens Care Med* 2009;35(10):1728-37.
21. McClave SA, Martindale RG, Vanek VW, et al. ASPEN Board of Directors; American College of Critical Care Medicine; Society of Critical Care Medicine. Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the adult critically ill patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN). *J Parenter Enteral Nutr* 2009;33(3):277-316.
22. Mikhailov TA, Kuhn EM, Manzi J, Christensen M, Collins M, Brown A-M, et al. Early enteral nutrition is associated with lower mortality in critically ill children. *J Parenter Enteral Nutr* 2014;38(4):459-66.



## Seroprevalence of Human Parvovirus B19 in Symptomatic and Asymptomatic Cases

### Semptomatik ve Aseptomatik Vakalarda İnsan Parvovirus B19 Seroprevalansı

Neziha Yılmaz<sup>1</sup>, Metin Özsoy<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ufuk University, Medicine Faculty, Infectious Disease and Clinical Microbiology, Ankara, Turkey

<sup>2</sup>Health Sciences University, Ankara Training and Research Hospital, Infectious Disease and Clinical Microbiology, Ankara, Turkey

#### ABSTRACT

**Aim:** Parvovirus B19 (HPV B19) is a highly contagious virus that is usually transmitted through the respiratory tract. In this study, Parvovirus B19 antibodies were investigated in symptomatic and asymptomatic cases.

**Material and method:** A total of 221 patients were studied for HPV B19 antibodies using the ELISA method between 1998-2001. Findings were analyzed statistically.

**Results:** It was observed that seropositivity increased with age and peaked in groups over 16 years of age, while seronegativity peaked in the 0-5 age group. When the serological pattern was evaluated according to the clinical stage of the infection, it was observed that the frequency of acute infection was maximum in the 6-10 age group, and there was no acute infection in the control group. When the distribution of acute infection by age was examined, it was observed that anti-HPV B19-IgG positivity was minimum in the 0-5 age group and maximum in the group above 16 years old. In terms of the frequency of IgG positivity, there was a significant difference between the age group above 16 and the age group 6-10 ( $p<0.05$ ). There was no statistically significant difference in terms of acute infection in the control group ( $p>0.05$ ). Also, IgM positivity showed a significant difference according to age groups ( $p>0.05$ ).

**Results:** According to our results, seropositivity for HPV B19, clinical-stage, acute infection frequency and IgG positivity increase with age. This infection should be kept in mind for optimal treatment management, especially in patients at risk after puberty.

**Keywords:** Parvovirus B19, seropositivity, age, IgG, IgM

#### ÖZ

**Amaç:** Parvovirus B19 (HPV B19), genellikle solunum yolu yoluyla bulaşan oldukça bulaşıcı bir virüstür. Bu çalışmada semptomatik ve aseptomatik olgularda Parvovirus B19 antikorları araştırıldı.

**Gereç ve Yöntem:** 1998-2001 yılları arasında ELISA yöntemi kullanılarak HPV B19 antikorları için toplam 221 hasta incelendi. Bulgular istatistiksel olarak analiz edildi.

**Bulgular:** Seropozitifliğin yaşla birlikte arttığı ve 16 yaş üstü gruplarda zirve yaptığı, 0-5 yaş grubunda ise seronegativitenin zirve yaptığı görüldü. Enfeksiyonun klinik evresine göre serolojik patern değerlendirildiğinde 6-10 yaş grubunda akut enfeksiyon sıklığının maksimum olduğu, kontrol grubunda akut enfeksiyon olmadığı görüldü. Akut enfeksiyonun yaşa göre dağılımı incelendiğinde anti-HPV B19-IgG pozitifliğinin 0-5 yaş grubunda minimum, 16 yaş üstü grupta maksimum olduğu görüldü. IgG pozitifliği sıklığı açısından 16 yaş üstü ile 6-10 yaş grubu arasında anlamlı fark vardı ( $p<0.05$ ). Kontrol grubunda akut enfeksiyon açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p>0.05$ ). Ayrıca IgM pozitifliği yaş gruplarına göre anlamlı farklılık gösterdi ( $p>0.05$ ).

**Bulgular:** Sonuçlarımıza göre yaşla birlikte HPV B19 için seropozitiflik, klinik evre, akut enfeksiyon sıklığı ve IgG pozitifliği artmaktadır. Bu enfeksiyon, özellikle ergenlikten sonra risk altındaki hastalarda optimal tedavi yönetimi için akılda tutulmalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Parvovirus B19, seropozitiflik, yaş, IgG, IgM

**Corresponding Author:** Metin Özsoy

**Address:** Health Sciences University, Ankara Training and Research Hospital, Infectious Disease and Clinical Microbiology, Ankara, Turkey

**E-mail:** mozsoy@ada.net.tr

**Başvuru Tarihi/Received:** 11.04.2021

**Kabul Tarihi/Accepted:** 21.05.2021







## INTRODUCTION

Parvovirus B19 (HPV B19) a member of the parvoviridae family, is a highly contagious virus and is mostly spread through the respiratory system (1). Symptoms of HPV B19 infections are non-specific and laboratory tests are necessary to differentiate them from other infections (2,3). Parvovirus is mostly asymptomatic, but when it is symptomatic, it can have symptoms such as fever, myalgia, and rash (4). There are three factors that significantly increase the risk of acute HPV B19, namely having a chronic illness, having children at home, and working in a stressful job. IgM positivity for HPV B19 is associated with a pregnancy resulting in abortion (4,5).

Although there is no antiviral treatment available for HPV B19 today, recombinant vaccine studies are ongoing (6). In order to prevent the disease, it is recommended to distinguish people with chronic parvovirus and aplastic crisis from high-risk patients and to use gloves, gowns and masks for high-risk people (7,8). Symptomatic treatment is sufficient in most cases, but blood transfusion may be necessary for conditions such as aplastic crisis and hydrops fetalis. For example, while symptomatic improvement is provided in erythema infectiosum in terms of treatment, sometimes transfusion and haemoglobin are applied in an aplastic crisis, and intrauterine transfusion is applied in hydrops fetalis (8,9). For the treatment of immunocompromised patients, taking immunoglobulin from a normal donor is a preferred method (9). Information on HPV B19 is still limited in the literature, and more research is needed in large patient groups to clarify this issue.

The aim of this study is to investigate Parvovirus B19 antibodies in cases with and without clinical complaints.

## MATERIAL AND METHOD

### Ethical Situation

Approval was obtained from the non-invasive ethics committee for our study. All procedures in our study were conducted in accordance with the 1964 Helsinki declaration.

### Patients Population

HPV B19 antibodies were investigated using the ELISA method in 221 patients with and without clinical symptoms between 1998-2001. The age of the cases ranged from 0 to 68 years. HPV B19 antibody was examined in 182 patients (102 men and 80 women) with clinical symptoms (such as bleeding diathesis, gastrointestinal, neurological and respiratory system problems, rash, nephritis, urinary infection) and 39 (12 men, 27 women) healthy persons. Serums were kept at -20°C until analysis. Anti HPV B19 IgM and IgG antibodies and commercial ELISA kits were used

for analysis. The absorbance value of each serum was evaluated by spectrophotometry. Positive and negative reference sera were used, +/- 10% of cut-off values were considered equivocal and retested. Positive results for anti-HPV B19 IgG and/or IgM were considered seropositive and negative results were considered seronegative. Positive results for Ig M alone or in combination with IgG were considered an acute infection.

### Statistical Analysis

For statistical analysis, the difference between Parvovirus B19 serological results of the patient and healthy groups was evaluated using the Pearson Chi-square test.

## RESULTS

### General Findings

Within the study group, it was found that 60.6 % was seropositive (Anti-HPV IgM and/or IgG positive) and 39.4% seronegative. Seropositivity was 61.6% in the asymptomatic group as 56.4% in the control group. When the results are evaluated according to seropositivity/negativity, it is found that 39.4% of all the working group is seropositive and 60.6% of is seronegative (**Table 1**).

**Table 1. Serological profile of the people in the study group**

| Working group       | Seronegativity % | Seropositivity % |
|---------------------|------------------|------------------|
| Control (n=39)      | 43.6%            | 56.4%            |
| Symptomatic (n=182) | 38.4%            | 61.6%            |
| Total (n=221)       | 39.4%            | 60.6%            |

When seropositive individuals were selected according to the disease period (acute or past infection), it was found that IgM positivity (acute infection) was 10.4% (23/221), and 50% (111/221) were only IgG positive (**Table 2**).

**Table 2. Clinical reflection of HPV B19 infection according to serologic profile**

|               | Seronegative            |      | Seropositive    |                   | Total |         |     |
|---------------|-------------------------|------|-----------------|-------------------|-------|---------|-----|
|               | Unexposed with a factor |      | Acute infection | Past infection ** |       |         |     |
|               | n                       | %    | n               | %                 |       |         |     |
| Control group | 17                      | 43.6 | 0               | 22                | 56.4  | 139     |     |
| Patient group | 70                      | 38.5 | 23              | 12.6              | 89    | 48.9    | 182 |
| Total         | 87                      | 39.4 | 23              | 10.4**            | 111   | 50.2*** | 221 |

Abbreviations: \*IgG and IgM=negative, \*\* IgM=positive, IgG=negative or positive, \*\*\*IgG=positive

When evaluated according to seropositivity and seronegativity age groups, it is observed that seropositivity increases with age and reaches a peak above the 16 age groups and that seronegativity reaches a peak at 0-5 age group (**Table 3**)

**Table 3. Distribution of Anti-HPV B19 antibodies according to age groups.**

| Age groups    | Negative (%) | Positive (%) |
|---------------|--------------|--------------|
| 0-5 (n=94)    | 52.1         | 47.9         |
| 6-10 (n=49)   | 42.8         | 52.8         |
| 11-15 (n=45)  | 26.6         | 73.4         |
| 16+ (n=33)    | 15.1         | 84.9         |
| Total (n=221) | 39.4         | 60.6         |

While the seronegativity and seropositivity rate in the symptomatic and control groups were similar in the whole study group, the seronegativity rate was 38.4% in the symptomatic group and 43.6% in the control group, and the seropositivity rates were 61.6% and 56.4%, respectively (**Table 4**).

**Table 4. Distribution of anti-HPV B19 antibodies at the symptomatic and control group according to age groups**

|                            | Age         | Anti-HPV B19 Ab |              |
|----------------------------|-------------|-----------------|--------------|
|                            |             | Negative (%)    | Positive (%) |
| Symptomatic group<br>n=182 | 0-5 n=83    | 50.6            | 49.4         |
|                            | 6-10 n=44   | 37.2            | 62.8         |
|                            | 11-15 n=41  | 24.4            | 75.6         |
|                            | 16+ n=14    | 7.2             | 92.8         |
|                            | Total n=182 | 38.4            | 61.6         |
| Control group<br>n=39      | 0-5 n=11    | 63.6            | 36.4         |
|                            | 6-10 n=5    | 83.3            | 16.7         |
|                            | 11-15 n=4   | 50              | 50           |
|                            | 16+ n=19    | 21              | 79           |
|                            | Total n=39  | 43.6            | 56.4         |

It was found that there was no acute HPV B19 infection in the control group and the rate of acute HPV B19 infection in the symptomatic group was 12.6% (**Table 5**)

**Table 5. Frequency of acute HPV B 19 infection at the patient and control groups**

|               | Anti-HPVB19 IgM Negative |      | Anti-HPVB19 IgM Positive |      | Total n |
|---------------|--------------------------|------|--------------------------|------|---------|
|               | n                        | %    | n                        | %    |         |
| Control group | 39                       | 100  | 0                        | 0    | 39      |
| Patient group | 159                      | 87.4 | 23                       | 12.6 | 182     |
| total         | 198                      | 89.6 | 23                       | 10.4 | 221     |

When evaluated according to the clinical stage of serologic pattern infection, it is found that the frequency of acute infection is the maximum at the 6-10 age group and the frequency of past infection increases with the age. Profile of IgM (+) and IgG (-) or IgM (+) and IgG (-) is not found in the control group. In this way, while not found any acute infection in the control group, it is determined that past infection findings increase with the age. When evaluated according to age group, seropositivity was 16.7% between 0 and 6 years of age in the control group and 61.4% in the patient group.

The distribution of acute infection showed biphasic progression and the distribution seemed to be more common in the 6-10 age group and the age group over 16 years old. Anti HPV B19-IgG positivity was observed to be minimum in the 0-5 age group and maximum in the 16 age group. There was a significant difference in the prevalence of IgG positivity between the 16+ age group and the 6-10 age group ( $p<0.05$ ). The frequency of past infections increased with increasing age. There was a statistically significant difference between the age groups (0-5 and 6-10) and (11-15 and 16+) ( $p<0.05$ ) (**Table 6**).

**Table 6. Frequency of HPV B19 infection according to clinical stage**

| Age          | Seronegative* |      | Past infection ** |      | Acute infection *** |      |
|--------------|---------------|------|-------------------|------|---------------------|------|
|              | n             | %    | n                 | %    | n                   | %    |
| 0-5, n=94    | 49            | 52.1 | 35                | 32.7 | 10                  | 10.6 |
| 6-10, n=49   | 21            | 42.8 | 19                | 38.8 | 9                   | 18.4 |
| 11-15, n=45  | 12            | 26.6 | 32                | 71.1 | 1                   | 2.2  |
| 16+, n=33    | 5             | 15.2 | 25                | 75.8 | 3                   | 9    |
| Total, n=221 | 87            | 39.4 | 111               | 50.2 | 23                  | 10.4 |

Abbreviations: \*IgM (-) and IgG (-), \*\* IgM (+) and IgG (+), \*\*\* IgM (+) and IgG (+) or (-)

The frequency of acute HPV B19 in the symptomatic group was found to be 12.6%. There was no statistically significant difference in acute infection in the control group ( $p>0.05$ ). Although IgM positivity was found to have a difference according to the age groups, this difference was statistically significant ( $p<0.05$ ) (**Table 7**).

**Table 7. Frequency of serologic patterns at patient group according to clinical stage of HPV B19 infection**

| Age          | IgM (-) and IgG (-) |      | IgM (-) and IgG (+) |      | IgM (+) and IgG (-) |      | IgM (+) and IgG (+) |     |
|--------------|---------------------|------|---------------------|------|---------------------|------|---------------------|-----|
|              | n                   | %    | n                   | %    | n                   | %    | n                   | %   |
| 0-5, n=83    | 42                  | 50.6 | 31                  | 37.3 | 6                   | 7.2  | 4                   | 4.8 |
| 6-10, n=44   | 17                  | 38.6 | 18                  | 40.9 | 5                   | 11.3 | 4                   | 9.1 |
| 11-15, n=41  | 10                  | 24.4 | 30                  | 73.2 | 1                   | 2.4  | 0                   | 0   |
| 16+, n=14    | 1                   | 7.2  | 10                  | 71.4 | 3                   | 21.4 | 0                   | 0   |
| Total, n=182 | 70                  | 38.4 | 89                  | 48.9 | 15                  | 8.2  | 8                   | 4.4 |

## DISCUSSION

HPV B19 was first described in 1975 by Cossartm et al. (1) discovered during the screening of healthy blood donors sera for hepatitis B surface antigen by immunoelectrophoresis (2,3). HPV B19, a member of the Parvoviridae family, was known as the only member of the family that infected humans before human bocavirus and human parvovirus 4 were identified (4,5). HPV B19 is widespread all over the world and can be transmitted by blood transfusion, organ transplantation, transplacental route and respiratory secretions (6,7). HPV B19 is a small-sized and heat-resistant virus, and many studies in the literature, such



as Pandey et al. (8), Huang et al. (9), have reported that the risk is different for each transmission. HPV B19, which causes arthropathies in adults, especially women, causes erythema infectiosum, which is one of the rash diseases in children (9,10). The virus affects immature erythrocyte serial cells in patients with chronic hemolytic anaemia, stopping erythrocyte production and may cause an aplastic crisis (10). In addition, HPV B19 can cause hydrops fetalis and congenital anaemia in pregnant women (7). In our study, we investigated the prevalence of HPV B19 in a cross-sectional population.

HPV B19 is a very common infection all over the world (11). Genotype 1 and 2 are more common in Europe, the United States and other Western countries, and genotype 3 in Sub-Saharan Africa and South America. Although the infection can be seen at all ages, it is most common in childhood (12,13). It can be seen as an epidemic in the spring months, especially in children attending primary school. Therefore, nursery staff and primary school staff are among the highest risk groups (13). The infection is mainly transmitted by respiratory secretions and close contact is important for contamination (13,14). HPV B19 is a non-enveloped virus and is highly resistant to chemical and physical methods of cleaning. The riskiest material in terms of contamination is coagulation factor concentrates. In addition, transmission is possible through organ transplantation and vertical routes (14,15). Various scenarios have been proposed regarding the risk in transmission. Many authors, such as Germanaud et al. (15), Vafaie et al. (16), Ornoy et al. (17), state that the first factor at risk of transmission is the amount of viral DNA and the second is the immune status of the recipient. In our study, the seroprevalence of HPV B19 antibodies was investigated in our region, and there are a limited number of studies investigating this issue with evidence of serological infection in our country. In our study, seroconversion against HPV B19 varied between 47.9% and 84.9% in all groups. In the group above 16 years of age, maximum seroconversion (84.9%) was detected

The disease course of HPV B19 is usually biphasic (18). The first stage is in the first week after exposure to the virus, and intense viremia is observed (18,19). At this stage, the virus enters nasal secretions and non-specific symptoms such as fever, headache, malaise, myalgia, and itching are observed. In the course of the disease, loss of reticulocytes in the peripheral smear on the 10<sup>th</sup> day and a decrease in the number of neutrophils, lymphocytes and platelets along with haemoglobin is observed (19,20). The second stage is the acute phase and starts around the 17<sup>th</sup> day and progresses with rashes lasting 2 to 3 days. After the rash, symptoms of arthritis are seen, characterized by mild swelling and stiffness in the hand joints, knees and ankles (20).

These rash and arthritis findings were seen in HPV B19, where many viral diseases are present, are thought to be immune-mediated. The occurrence of these findings after specific antibodies are formed and the presence of these findings in individuals treated with immunoglobulin support this opinion (20,21). In our study, in the patient group with signs of blood diathesis, acute infection was 19.6% and seroconversion was 55.8%. In the patient group with GIS findings, acute infection was 8.4% and seroconversion was 83.4%. In patients with neurological findings, acute infection was 6.9% and seroconversion was 82.3%. In the group with respiratory system symptoms, acute infection was 22.3% and seroconversion was 58.7%. Our findings were compatible with the literature.

HPV B19 can be produced in freshly taken bone marrow aspiration sample or fetal cord blood, but this method is not routinely preferred because it is not practical (22). Therefore, the diagnosis of HPV B19 infection is based on the detection of virus-specific antibodies by immunological methods or the determination of viral DNA sequences by molecular techniques (22,23). Therefore, Radioimmunoassay (RIA) and Enzyme Immunoassay (EIA) methods that detect HPV B19 IgM and IgG antibodies are widely used in routine practice. IgM-B19 complexes in serum can be detected approximately three days after the onset of viremia symptoms. IgG can be detected in serum approximately one week after IgM (23,24). IgM antibodies gradually disappear after a month. IgG antibodies are found in serum for life. Detection of virus-specific IgM and IgG antibodies in serum generally correlates with the disappearance of the first phase of the disease, namely the disappearance of viremia and improvement of anaemia (24). Some studies have shown the presence of a significant DNA level after 6 months of infection, such as Corcoran et al. (25), Parsyan et al. (26) This is often described as persistent HBV B19 infection and its amount is related to the immune status of the infected person. This condition manifests itself as a lower HBV B19 viral load level in immunocompromised individuals (25,26). In our study, patients with complaints (such as bleeding, GIS findings, rash and neurological findings) and those without complaints in terms of IgM and IgG antibodies were examined separately. IgM positivity was observed at variable rates (2.3% vs 18.4%) in all study groups. IgM seropositivity was detected in the control group, while positivity was detected between 2.4% and 21.4% in the patient group. Of the 0-5 age group patients with IgG positivity, 16 were under 1 year old, 13 had complaints, and 3 were the control group. These people were thought to develop seroconversions due to antibodies from their mothers.

HPV B19 infection, which leaves life-long immunity in children and adults, is usually self-limiting (27). There is



no specific method for the virus in terms of treatment. Symptomatic treatment is applied in patients with immune deficiency, chronic hemolytic anaemia and pregnant women who are not immune. Supportive treatments such as blood transfusion are generally applied in these cases (28,29). Anti-inflammatory drugs may be preferred for arthritis symptoms. If cases with the transient aplastic crisis are not diagnosed and intervened in time, anaemia can deepen and result in death. Intravenous immunoglobulin administration is beneficial in reducing viremia and correcting red cell indices in immunocompromised patients (29,30). Also, Arzouk et al. (29) believe that erythropoietin administration during HPV B19 infection may facilitate viral replication. Although intrauterine blood transfusion can be applied if there is anaemia in the fetus, it is not recommended routinely because of the risks associated with the procedure (30). In our study, all cases were treated symptomatically, and aplastic crisis was not observed in any of our patients.

## CONCLUSION

HPV B19 is a DNA virus in the Parvoviridae family. Although HPV B19 infection has a good prognosis, it can sometimes cause serious conditions such as aplastic crisis. Therefore, patients who constitute a high-risk group for the disease should be informed about HPV B19 infection and should be warned about medical intervention.

## ETHICAL DECLARATIONS

**Ethics Committee Approval:** Approval was obtained from the non-invasive ethics committee for our study

**Informed Consent:** All patients signed the free and informed consent form.

**Referee Evaluation Process:** Externally peer-reviewed.

**Conflict of Interest Statement:** The authors have no conflicts of interest to declare.

**Financial Disclosure:** The authors declared that this study has received no financial support.

**Author Contributions:** All of the authors declare that they have all participated in the design, execution, and analysis of the paper, and that they have approved the final version.

## REFERENCES

- Cossart YE, Field AM, Cant B, Widdows D. Parvovirus-like particles in human sera. *Lancet* 1975;1:72-3.
- Guclu AU, Yilmaz S, Baysallar M, Avci IY. Prevalence and quantity of parvovirus B19 DNA among blood donors from a regional blood center in Turkey. *Transfus Apher Sci*. 2020;59:102775.
- Kumar S, Gupta RM, Sen S, et al.. Seroprevalence of human parvovirus B19 in healthy blood donors. *Med J Armed Forces India* 2013;69:268-72.
- Zadsar M, Aghakhani A, Banifazl M, et al.. Seroprevalence, molecular epidemiology and quantitation of parvovirus B19 DNA levels in Iranian blood donors. *J Med Virol* 2018;90:1318-22.
- Raturi G, Kaur P, Kaur G. Seroprevalence of human parvovirus B19 amongst North Indian blood donors-do current donor testing guidelines need a relook? *Transfus Apher Sci* 2018;57:646-50.
- Attwood LO, Holmes NE, Hui L. Identification and management of congenital parvovirus B19 infection. *Prenat Diagn* 2020;40:1722-31.
- Bascietto F, Liberati M, Murgano D, et al.. Outcome of fetuses with congenital parvovirus B19 infection:systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018;52:569-76.
- Pandey S. Human parvovirus B19 infection in an immunocompromised host. *Clin Case Rep* 2020;8:3610-1.
- Huang TR, Wang CC. Parvovirus B19 infection implicated in a false-positive IgM assay for mumps. *Pediatr Neonatol* 2020;61:669-70.
- Russcher A, Enders A, de Brouwer CS, et al.. Diagnosis of intrauterine parvovirus B19 infection at birth - Value of DNA detection in neonatal blood and dried blood spots. *J Clin Virol* 2020;129:104482.
- Barlind R, Trogstad L, Rollag H, et al.. Parvovirus B19 DNAemia in pregnant women in relation to perinatal death:A nested case-control study within a large population-based pregnancy cohort. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2020;99:856-64.
- Zavattoni M, Paolucci S, Sarasini A, et al.. Diagnostic and prognostic value of molecular and serological investigation of human parvovirus B19 infection during pregnancy. *New Microbiol* 2016;39:181-5.
- Broliden K, Tolfvenstam T, Norbeck O. Clinical aspects of parvovirus B19 infection. *J Intern Med* 2006;260:285-304.
- Kumano K. Various clinical symptoms in human parvovirus B19 infection. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi* 2008;31:448-53.
- Germanaud D, Sermet-Gaudelus I. Parvovirus B19:importance of diathesis in the clinical expression of a common infection. *Rev Prat* 2007;57:1049-55.
- Vafaie J, Schwartz RA. Parvovirus B19 infections. *Int J Dermatol* 2004;43:747-9.
- Ornoy A, Ergaz Z. Parvovirus B19 infection during pregnancy and risks to the fetus. *Birth Defects Res* 2017;109:311-23.
- Jensen IP, Thorsen P, Jeune B, Moller BR, Vestergaard BF. An epidemic of parvovirus B19 in a population of 3596 pregnant women:a study of sociodemographic and medical risk factors. *Br J Obstet Gynaecol* 2000;107:637-43.
- Qian XH, Zhang GC, Jiao XY, et al.. Genetic diversity of human parvovirus B19 VP1 unique region . *Zhonghua Er Ke Za Zhi* .2003;41:128-30
- Smith-Whitley K, Zhao H, Hodinka RL, Kwiatkowski J, et al.. Epidemiology of human parvovirus B19 in children with sickle cell disease. *Blood* 2004;103:422-7.
- Qian X, Zheng Y, Zhang G, Jiao X, Li Z. Relationship between human parvovirus B19 infection and aplastic anemia. *Chin Med Sci J* 2000;3:172-4.
- Barash J, Duhnitzki D, Barak Y, Miron S, Hahn T.Tumor necrosis factor (TNF) alpha and its soluble receptor (sTNFR) p75 during acute human parvovirus B19 infection in children. *Immunol Lett* 2003;88:109-12
- Schenach H, Lanthaler AJ, Mayersbach P, et al.. Human parvovirus B19 detection in asymptomatic blood donors:association with increased neopterin concentrations. *J Infect Dis* 2002;186:1494-7.
- Barash J, Duhnitzki D, Stoegeer D, Bardenstein R, Barak Y. Human parvovirus B19 infection in children:uncommon clinical presentations. *Isr Med Assoc J* 2002;4:763-5
- Corcoran A, Doyle S. Advances in the biology, diagnosis and host-pathogen interactions of parvovirus B19. *J Med Microbiol* 2004;53:459-75.
- Parsyan A, Candotti D. Human erythrovirus B19 and blood transfusion – an update. *Transfus Med* 2007;17:263-278



27. Johargy AK, Jamal A, Ashgar SS, Ahmed FR, Kalkatawi MH. Prevalence of human parvovirus B19 in neurological patients: findings from Region of Western Saudi Arabia. *Curr Health Sci J* 2020;46:16-22.
28. Li X, Lin Z, Liu J, et al.. Overall prevalence of human parvovirus B19 among blood donors in mainland China: A PRISMA-compliant meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2020;99:e19832.
29. Arzouk N, Snanoudj R, Beauchamp-Nicoud A, et al.. Parvovirus B19-induced anemia in renal transplantation: a role for rHuEPO in resistance to classical treatment. *Transpl Int* 2006;19:166-9.
30. Juhl D, Görg S, Hennig H. Persistence of parvovirus B19 (B19V) DNA and humoral immune response in B19V-infected blood donors. *Vox Sang* 2014; 107:226-32.





## Çocuk Acil Kliniğinde Non-İnvaziv Mekanik Ventilasyon Deneyimi

### Non-Invasive Mechanical Ventilation Experience in a Pediatric Emergency Clinic

Esra Türe<sup>1</sup>, Abdullah Yazar<sup>1</sup>, Fatih Akın<sup>1</sup>

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Çocuk Acil Bilim Dalı, Konya, Türkiye

#### ÖZ

**Amaç:** Bu çalışmada; çocuk acil servisinde solunum yetmezliği nedeni ile takip edilen çocuklarda noninvaziv mekanik ventilasyonun (NIMV) tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi amaçlandı.

**Gereç ve Yöntem:** Ocak 2015- Ocak 2018 tarihleri arasında bronşiolit ve pnömoni tanısı almış ve mekanik ventilasyon desteği alan çocukların kayıtları ve yatış dosyaları retrospektif olarak incelendi.

**Bulgular:** Çalışmaya mekanik ventilasyon desteği alan 117 hasta dahil edildi. Hastaların 54'ü (%46,2) kız, 63'ü (%53,8) erkek olup, yaş ortalaması  $3,81 \pm 2,67$  idi. Hastaların 69'unda (%59) pnömoni, 48'inde (%41) bronşiolit vardı. 57 (%48,7) hastaya sürekli pozitif hava yolu basıncı uygulandı, 40 hastaya (%34,2) bilevel pozitif hava yolu basıncı desteği ve 20 hasta (%17,1) entübe edilerek mekanik ventilasyon uygulandı. Mekanik ventilasyon yöntemlerinin oranları değerlendirildiğinde, yıllar itibarıyla NIMV kullanımının arttığı, IMV kullanımının azaldığı görüldü. Kan gazı analizi değerlendirildiğinde, tedavi sonrası ortalama pH değerlerinde 0,14 artış,  $pCO_2$  ortalama değerinde 13,1 mmHg azalma,  $CHCO_3$  ortalama değerinde 4,79 mmol/L azalma ve ortalama oksijen değerinde %7,79 artış gözlemlendi.

**Sonuç:** Ciddi komplikasyonu olmayan, hastanede kalış süresini kısaltan, ventilasyon ve oksijenasyonu artıran, solunum işini azaltan ve hastayı entübasyondan kurtaran NIMV çocuklarda da güvenle kullanılabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Non-invaziv mekanik ventilasyon, CPAP, BPAP, çocuk acil, pediatri

#### ABSTRACT

**Aim:** In this study, we aimed to evaluate the treatment efficacy non-invasive mechanical ventilation (NIMV) in children who were follow-up in our pediatric emergency department with respiratory failure.

**Material and Method:** We retrospectively reviewed records and admission files of the children who were diagnosed as bronchiolitis and pneumonia and received mechanical ventilation support between January 2015 and January 2018.

**Results:** 117 patients receiving mechanical ventilation support were included in the study. Fifty four patients (46.2%) were girls and 63 (53.8%) were boys and the mean age was  $3.81 \pm 2.67$ . 69 (59%) of the patients had pneumonia, an 48 (41%) bronchiolitis. Continuous positive airway pressure was applied to 57 (48.7%) patients, bilevel positive airway pressure support to 40 patients (34.2%) and 20 patients (17.1%) were intubated and received mechanical ventilation. When the rates of mechanical ventilation methods were evaluated, the use of NIMV was observed to increase while IMV use decreased over the years. The evaluation of blood gas analysis revealed an increase of 0.14 was observed in mean pH values, 13.1 mmHg decrease in the mean value of  $pCO_2$ , 4.79 mmol/L decrease in the mean value of  $CHCO_3$ , and 7.79% increase in the mean value of oxygen saturation, after the treatment.

**Conclusion:** NIMV, which have no serious complications, shorten the length of hospital stay, increase ventilation and oxygenation, reduce respiratory work, and save the patient from intubation, can also be safely used in children.

**Keywords:** Non-invasive mechanical ventilation, CPAP, BPAP, pediatric emergency, pediatrics

**Corresponding Author:** Esra Türe

**Address:** Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Konya, Türkiye

**E-mail:** dresature@hotmail.com

**Başvuru Tarihi/Received:** 22.02.2021

**Kabul Tarihi/Accepted:** 26.05.2021



## GİRİŞ

Solunum yolu hastalıkları, çocuk acil başvurularının en yaygın nedenlerindedir. Bu çocukların büyük çoğunluğu ayaktan ya da çocuk servislerinde tedavi olsa da, bir kısmında solunum sıkıntısı, solunum yetmezliği, metabolik oksijen ihtiyacının karşılanamaması ve karbondioksit eliminasyonundaki yetersizlik nedeni ile çocuk yoğun bakım ünitesi yatışı gerekmektedir (1). Noninvaziv mekanik ventilasyon (NIMV), alveoler ventilasyonun endotrakeal tüp ya da trakeostomi gibi invaziv yöntemler kullanılmadan gerçekleştirilmesidir. Günümüzde NIMV, akut veya kronik solunum yetmezliğinde giderek daha fazla kullanılmaktadır (2). NIMV'nin, bronşiyolit (3) ve pnömoni (4) tanısı almış çocuklarda yararlı olduğu gösterilmiştir. Erken NIMV'nin solunum işini azalttığı, oksijenasyonu ve ventilasyonu iyileştirirken endotrakeal entübasyondan doğabilecek komplikasyonları önlediği bilinmektedir. NIMV'nin ek avantajları arasında spontan solunum ve hava yolu koruyucu reflekslerin (yutma, öksürme) korunması, konuşma yeteneğinin sürdürülmesi ve belirli durumlarda enteral beslenmenin sağlanması yer alır. Son yıllarda NIMV, çocuklarda akut solunum yetmezliğinin acil durum yönetiminde ilk basamak müdahale haline gelmiştir (5, 6).

Bu çalışmada, çocuk acil kliniğimize solunum yetmezliği ile gelen, takip ve tedavilerinde invaziv mekanik ventilasyon (IMV) ve NIMV kullanılan çocukların tedavi öncesi ve tedavi sonrası klinik takipleri incelenerek tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çocuk Acil Tıp kliniğine Ocak 2015- Ocak 2018 tarihleri arasında solunum yetmezliği nedeni ile başvuran, bronşiyolit ve pnömoni tanısı almış 18 yaş altı hastalardan, IMV ve NIMV desteği alanların, hastane otomasyon sistemine girilen kayıtları ve yatış dosyaları retrospektif olarak incelendi. Hastaların yaş, cinsiyet, tanıları, vital bulguları, laboratuvar bulguları, acil servisteki takip ve tedavi yöntemleri standart veri giriş formuna kayıt edildi. Verilerinde eksiklik tespit edilenler, IMV ve NIMV desteği almayanlar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmanın istatistiksel analizi Statistical Package for the Social Sciences for Windows ver. 20.0 paket programı kullanılarak yapıldı. Verilerin dağılımı ve sıklığının analizlerinde tanımlayıcı analizler, frekans verilerde bağımsız iki grubun karşılaştırılmasında Ki-Kare testleri ve frekans verilerde üç ve fazla grubun karşılaştırılmasında çok gözlü Ki-Kare testleri kullanıldı. Tüm istatistik analizlerde anlamlılık düzeyi <0.05 olarak kabul edildi.

## BULGULAR

Meram Tıp Fakültesi Çocuk Acil Tıp kliniğine Ocak 2015- Ocak 2018 tarihleri arasında başvuran 117 hastada IMV ve NIMV kullanıldı. Tüm hastaların yaş ortalaması

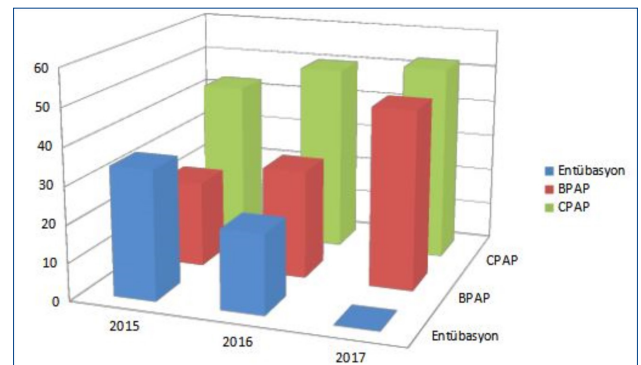
3,81±2,67 idi. Hastaların 54'ü (%46,2) kız, 63'ü (%53,8) erkek idi. Kızların yaş ortalaması 3,68±2,20, erkeklerinki 3,91±2,02 idi. Hastaların 69'u (%59) pnömoni, 48'i (%41) bronşiyolit tanısı aldı. Bu hastaların 16'sında (%13,7) ek olarak nörometabolik hastalık, beşinde (%4,3) kronik akciğer hastalığı vardı. Hastaların 57'sine (%48,7) ilk başvuru esnasında continue positive airway pressure (CPAP), 40'ına (%34,2) bilevel positive airway pressure (BPAP) desteği verildi ve 20'si (%17,1) entübe edilerek mekanik ventilatöre bağlandı. NIMV desteği alan hastalardan üçü (%3,09) takibinde entübe edilerek mekanik ventilatöre bağlandı. NIMV desteği alan hastaların 59'unda (%62,1) orozal maske, 36'sında (%37,9) nazal prong kullanıldı. Hastaların tanıları ile tedavi yöntemi karşılaştırıldığında IMV desteği alan 23 (%19,7) hastanın 19'unun (%82,6) istatistiksel anlamlı olarak pnömoni tanısı aldığı görüldü (p: 0,01). Altta yatan hastalık ile tedavi yöntemleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık tespit edilmedi (p>0,005).

Yıllara göre IMV ve NIMV desteği verilen hastaların dağılımı incelendiğinde 2015 yılında 35 hastanın 23'üne (%65,7) NIMV, 12'sine (%34,3) IMV desteği verildiği, 2016 yılında 38 hastanın 30'una (%78,9) NIMV, 8'ine (%21,1) IMV desteği verildiği, 2017 yılında ise 44 hastanın 41'ine (%93,2) NIMV, 3'üne (%6,8) IMV desteği verildiği görüldü (**Tablo 1**). IMV alan 23 (%19,7) hastanın 12'si (%52,2) istatistiksel anlamlı olarak 2015 yılında başvuran hastalar idi (p: 0,009). NIMV alan 94 (%80,3) hastanın 41'i (%93,2) istatistiksel anlamlı olarak 2017 yılında başvuran hastalar idi (p: 0,007). Yine ilk başvuru tedavileri incelendiğinde hemen entübe edilen 20 (%17,1) hastanın 12'sinin istatistiksel anlamlı olarak 2015 yılında başvuran hastalar olduğu görüldü (p: 0,001) (**Şekil 1**).

**Tablo 1. Mekanik ventilasyon tedavisinin yıllara göre dağılımı**

|            | 2015       | 2016       | 2017       | Toplam     | p     |
|------------|------------|------------|------------|------------|-------|
| NIMV (n,%) | 23 (%65,7) | 30 (%78,9) | 41 (%93,2) | 94 (%80,3) | 0,007 |
| İMV (n,%)  | 12 (%34,3) | 8 (%21,1)  | 3 (%6,8)   | 23 (%19,7) | 0,009 |
| Toplam     | 35 (%29,9) | 38 (%32,5) | 44 (%37,6) | 117 (%100) |       |

NIMV: Non-invaziv mekanik ventilasyon, İMV: invaziv mekanik ventilasyon



**Şekil 1.** Yıllara göre hastaneye ilk başvuru anındaki mekanik ventilasyon tedavi yöntemleri

Hastaların ilk başvurudaki dakika solunum sayısı ortalaması  $63,20 \pm 7,82$  iken tedavinin 24. saatindeki kontrolünün ortalaması  $38,32 \pm 11,74$  idi. İlk başvurudaki dakika kalp tepe atımı ortalaması  $161,77 \pm 17,64$  iken 24. saatindeki kontrolünün ortalaması  $124,64 \pm 19,85$  idi. Başvuru kan gazı değerleri incelendiğinde tüm hastaların ortalama değerleri; pH:  $7,28 \pm 0,03$ ,  $pCO_2$ :  $55,87 \pm 5,54$  mmHg,  $CHCO_3$ :  $30,46 \pm 2,09$  mmol/L olarak tespit edildi. Tedavinin 24. saatindeki kontrolünün ortalaması ise pH:  $7,42 \pm 0,02$ ,  $pCO_2$ :  $42,77 \pm 1,18$  mmHg,  $CHCO_3$ :  $25,49 \pm 1,07$  mmol/L olarak tespit edildi. Başvuru anındaki oksijen saturasyon ortalamaları  $\%89,70 \pm 2,11$  iken tedavi sonrası  $\%97,49 \pm 0,94$  olarak tespit edildi. Hastaların tedavi sonrası pH ortalama değerinde 0,14 artış,  $pCO_2$  ortalama değerinde 13,1 mmHg düşüş,  $CHCO_3$  ortalama değerinde 4,97 mmol/L düşüş, oksijen saturasyonu ortalama değerinde  $\%7,79$  artış tespit edildi.

Tedavi komplikasyonu açısından hastalar incelendiğinde NIMV desteği alan hastaların 17'sinde ( $\%14,5$ ) hafif cilt irritasyonu dışında komplikasyon gelişmedi.

## TARTIŞMA

Çocuk acil kliniğinde NIMV deneyimimizi paylaştığımız çalışmamızda; yıllar içinde NIMV kullanım sıklığının arttığı ve buna bağlı entübasyon oranlarının düştüğü tespit edildi.

Non-invaziv mekanik ventilasyon son yıllarda hem akut hem de kronik solunum yetmezliğinde oldukça yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Pozitif basıncın hava yolu dışındaki bir arayüz aracılığı ile verildiği NIMV, teknolojik ilerlemelerle birlikte IMV'ye alternatif haline gelmiştir (7). Son yıllarda, NIMV kullanımı dünya çapında evde mekanik ventilasyon kullanımında 5-15 kat artışa yol açmıştır ve dünya çapında yaygınlık çocuklarda 2,1 ila 13,7/100,000 arasında değişmektedir (8-10). Bu artışa katkıda bulunan faktörler muhtemelen mevcut teknolojiye gelişmeler, sağlık hizmet sağlayıcıları arasında bu teknolojiyle ilgili artan deneyim ve kritik koşullarda hayatta kalan çocuklarda artan kullanımı içermektedir (11).

Non-invaziv mekanik ventilasyonun; bronşiyolit (3), ekstübasyon sonrası solunum yetmezliği (12), pnömoni (4) ve status astmatikus (13) gibi akut solunum yetmezliğinde olan kritik hasta çocuklarda yararlı olduğu gösterilmiştir. Wolfler ve ark.(6), çalışmalarında NIMV'nin, ilk solunum yaklaşımı olarak başarılı bir şekilde kullanıldığı, hafif akut solunum yetmezliğinin tedavisi için uygun ve güvenli bir ventilasyon yardım tekniği olduğu, bronşiyolit ve pnömoni gibi alt solunum yolu enfeksiyonu olan çocuklarda entübasyonu önlemek için birincil ventilasyon modu olarak kullanılabilirliği sonucuna varmıştır. NIMV; üst hava yolu travması, ekstübasyon sonrası vokal kord disfonksiyonu, ağır

sedasyon gereksinimi, akciğerde pnömoni, barotravma veya volutravma gibi ventilatörle ilişkili komplikasyonları ve entübasyonla ilişkili riskleri önlemektedir (14,15).

Yapılan çalışmalarda NIMV ile tedavinin başarısı, solunum hızı ve kalp hızı gibi klinik ve laboratuvar parametreleriyle ve kan gazı değişkenlerinde iyileşme ile belgelenmiştir (16-18). Abadesso C ve ark.'ın (19) çalışmasında NIMV başarı oranının  $\%77,5$  olduğu tespit edilmiş ve klinik başarı NIMV'nin ilk saatlerinden itibaren solunum hızı ve kalp hızının azalma ve kan gazlarındaki iyileşme ile ilişkilendirilmiştir. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde hastaların solunum hızı ve kalp hızında azalma ve kan gazlarındaki iyileşme tedavinin ilk saatlerinden itibaren görüldü. Bu parametrelerin yakın takibinin, NIMV başarısını veya başarısızlığını belirleyeceği, hasta seçimine yardımcı olacağı ve NIMV başarısızlığı durumunda entübasyonda geçikmeyi önleyeceği düşünülmektedir.

Primer ventilatör desteği olarak NIMV, entübasyon ihtiyacına yol açabilecek bazı hastalarda klinik kötüleşmeyi önlediği ve daha iyi bir solunum konforu sağladığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Çalışmalarda pediatrik popülasyonda NIMV için başarı oranlarının  $\%57$  ile  $92$  arasında olduğunu bildirilmiştir (2, 13, 16-18). Bizim çalışmamızda da literatürle benzer şekilde NIMV'ye alınan hastaların takibinde yalnızca üçünde entübasyon ihtiyacı gelişti, başarı oranı  $\%96,9$  olarak tespit edildi.

Gözlemsel çalışmalardan elde edilen kanıtlar, NIMV'nin yakın takip edilen pediatrik hastalarda güvenli olduğunu göstermektedir (20). Ancak nadir de olsa barotravma, aspirasyon gibi major komplikasyonlar ve cilt lezyonları, nazal mukozal travma, gastrik distansiyon, göz irritasyonu gibi minör komplikasyonlar görülebilmektedir (21, 22). Bizim çalışmamızda literatürle benzer şekilde hafif cilt irritasyonu dışında komplikasyon gelişmedi.

Çalışmamızın kısıtlılığı, retrospektif bir çalışma olması ve verilerin otomasyon sistemine girilen kayıtlar, yatış dosyaları ile sınırlı olmasıdır.

## SONUÇ

Sonuç olarak çalışmamız dünya çapındaki eğilimlerle tutarlı olarak pediatrik NIMV kullanımının artan sayısını vurgulamaktadır. Herhangi bir ciddi komplikasyonu olmayan, hastanede yatış süresini kısaltarak ventilasyon ve oksijenizasyonu arttıran, solunum işini azaltan ayrıca hastayı entübasyondan kurtaran bu yöntem çocuk acil servislerde akut solunum yetmezliğinde de kullanılabilir.

## ETİK BEYANLAR

**Aydınlatılmış Onam:** Çalışma retrospektif olarak dizayn edildiği için hastalardan aydınlatılmış onam alınmamıştır.



**Hakem Değerlendirme Süreci:** Harici çift kör hakem değerlendirmesi.

**Çıkar Çatışması Durumu:** Yazarlar bu çalışmada herhangi bir çıkarıya dayalı ilişki olmadığını beyan etmişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarlar bu çalışmada finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

**Yazar Katkıları:** Yazarların tümü; makalenin tasarımına, yürütülmesine, analizine katıldığını ve son sürümünü onayladıklarını beyan etmişlerdir.

19. Abadesso C, Nunes P, Silvestre C, Matias E, Loureiro H, Almeida H. Non-invasive ventilation in acute respiratory failure in children. *Pediatr Rep* 2012;4(2):e16.
20. Najaf-Zadeh A, Leclerc F. Noninvasive positive pressure ventilation for acute respiratory failure in children: a concise review. *Ann Intensive Care* 2011;1(1):15.
21. Türe E, Yazar A, Akin F, Pekcan S. Localized Pulmonary Interstitial Emphysema Which Occurred After Non-invasive Mechanical Ventilatory Support. *J Pediatr Emerg Intensive Care Med.* 2020;7(1), 44-9.
22. Nørregaard O. Noninvasive ventilation in children. *Eur Respir J* 2002;20(5):1332-42.

## KAYNAKLAR:

1. Viscusi CD, Pacheco GS. Pediatric Emergency Noninvasive Ventilation. *Emerg Med Clin North Am* 2018;36(2):387-400.
2. Essouri S, Chevret L, Durand P, Haas V, Fauroux B, Devictor D. Noninvasive positive pressure ventilation: five years of experience in a pediatric intensive care unit. *Pediatr Crit Care Med* 2006;7(4):329-34.
3. Essouri S, Laurent M, Chevret L, et al. Improved clinical and economic outcomes in severe bronchiolitis with pre-emptive nCPAP ventilatory strategy. *Intensive Care Med* 2014;40(1):84-91.
4. Muñoz-Bonet JJ, Flor-Macián EM, Brines J, et al. Predictive factors for the outcome of noninvasive ventilation in pediatric acute respiratory failure. *Pediatr Crit Care Med* 2010;11(6):675-80.
5. Fanning JJ, Lee KJ, Bragg DS, Gedeit RG. U.S. attitudes and perceived practice for noninvasive ventilation in pediatric acute respiratory failure. *Pediatr Crit Care Med* 2011;12(5):187-94.
6. Wolfler A, Calderini E, Iannella E, et al. Evolution of Noninvasive Mechanical Ventilation Use: A Cohort Study Among Italian PICUs. *Pediatr Crit Care Med* 2015;16(5):418-27.
7. Simonds AK. Home Mechanical Ventilation: An Overview. *Ann Am Thorac Soc* 2016;13(11):2035-44.
8. Amin R, Sayal P, Syed F, Chaves A, Moraes TJ, MacLusky I. Pediatric long-term home mechanical ventilation: twenty years of follow-up from one Canadian center. *Pediatr Pulmonol* 2014;49(8):816-24.
9. González Cortés R, Bustinza Arriortua A, Pons Odena M, et al. Ventilación mecánica domiciliaria en niños: estudio multicéntrico español [Domiciliary mechanical ventilation in children: a Spanish multicentre study]. *An Pediatr (Barc)* 2013;78(4):227-33.
10. Goodwin S, Smith H, Langton Hewer S, et al. Increasing prevalence of domiciliary ventilation: changes in service demand and provision in the South West of the UK. *Eur J Pediatr* 2011;170(9):1187-92.
11. Castro-Codesal ML, Dehaan K, Bedi PK, et al. Longitudinal changes in clinical characteristics and outcomes for children using long-term non-invasive ventilation. *PLoS One* 2018;13(1):e0192111.
12. Stucki P, Perez MH, Scalfaro P, de Halleux Q, Vermeulen F, Cotting J. Feasibility of non-invasive pressure support ventilation in infants with respiratory failure after extubation: a pilot study. *Intensive Care Med* 2009;35(9):1623-27.
13. Mayordomo-Colunga J, Medina A, Rey C, et al. Non-invasive ventilation in pediatric status asthmaticus: a prospective observational study. *Pediatr Pulmonol* 2011;46(10):949-55.
14. Dohna-Schwake C, Stehling F, Tschiedel E, Wallot M, Mellies U. Non-invasive ventilation on a pediatric intensive care unit: feasibility, efficacy, and predictors of success. *Pediatr Pulmonol* 2011;46(11):1114-20.
15. Deis JN, Abramo TJ, Crawley L. Noninvasive respiratory support. *Pediatr Emerg Care* 2008;24(5):331-39.
16. Larrar S, Essouri S, Durand P, et al. Place de la ventilation non invasive nasale dans la prise en charge des broncho-alvéolites sévères [Effects of nasal continuous positive airway pressure ventilation in infants with severe acute bronchiolitis]. *Arch Pediatr* 2006;13(11):1397-403.
17. Campion A, Huvenne H, Leteurtre S, et al. Ventilation non invasive des nourrissons ayant une infection respiratoire sévère présumée à virus respiratoire syncytial: faisabilité et critères d'échec [Non-invasive ventilation in infants with severe infection presumably due to respiratory syncytial virus: feasibility and failure criteria]. *Arch Pediatr* 2006;13(11):1404-9.
18. Bernet V, Hug M, Frey B. Predictive factors for the success of noninvasive mask ventilation in infants and children with acute respiratory failure. *Pediatr Crit Care Med* 2005;6(6):660-4.





## Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi Nedeniyle Çocuk Yoğun Bakım Ünitesine Yatırılan Hastalarda Trombosit Aktivite Belirteçlerinin Etkisi

Effect of Platelet Activity Markers on Patients Admitted to Children's Intensive Care Unit due to Crimean-Congo Hemorrhagic Fever

Resul Yılmaz<sup>1</sup>, Erhan Karaaslan<sup>2</sup>, Süleyman Ekrem Albayrak<sup>3</sup>, Ali Gül<sup>2</sup>, Tuba Kasap<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Selcuk University School of Medicine Department of Pediatrics, Division of Pediatric Critical Care, Konya, Turkey

<sup>2</sup>Gaziosmanpaşa University School of Medicine Department of Pediatrics, Tokat, Turkey

<sup>3</sup>Simav State Hospital, Clinic of Pediatrics, Kütahya, Turkey

### ÖZ

**Amaç:** Kırım-Kongo kanamalı ateşi (KKKA), hemorajik belirtilerle hayatı tehdit eden viral bir zoonotik hastalıktır. Bu çalışmanın amacı KKKA vakalarında hastalık şiddet skoruna trombosit sayısı (PLT) ve ortalama trombosit hacmi (mean platelet volume=MPV), ortalama trombosit kitlesi (mean platelet mass=MPM) gibi trombosit hacmi ve kitlesi ilgili indekslerin etkisini değerlendirmektir.

**Gereç ve Yöntem:** 1 Aralık 2013 - 15 Ağustos 2016 tarihleri arasında Çocuk Yoğun Bakım Ünitesine kabul edilen 22 KKKA hastasından elde edilen veriler retrospektif olarak incelendi. Yaş, cinsiyet, biyokimyasal ve mikrobiyolojik veriler, trombosit sayısı ve MPV, MPM, hemorajik belirtiler ve mortalite durumu kaydedildi.

**Bulgular:** Hastalık semptom skorlama indeksi gruplamasına göre Ağır CCHF'li hastalarda Hafif KKKA'lı gruba kıyasla istatistiksel olarak MPV'de artma ve PLT'DE anlamlı bir azalma, anlamlı derecede daha yüksek aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) gözlemlendi. MPM açısından hafif ve ağır KKKA grupları arasında anlamlı bir fark saptanmadı.

**Tartışma:** KKKA'daki trombosit fonksiyonlarını çocuk yoğun bakım ünitesinde yatırılan hastalarda değerlendiren ilk çalışmadır. Trombosit fonksiyonları, PLT kadar hastaların semptom skorlama indeksine göre sınıflamada katkıda bulunabilir. Bu çalışma, başvurudaki MPV değerlerinin hastalık ciddiyetini öngörmede yararlı olabileceğini göstermektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Kırım-Kongo kanamalı ateşi, çocuk yoğun bakım, ortalama trombosit hacmi, hastalık şiddet skorlaması

### ABSTRACT

**Objective:** Crimean-Congo hemorrhagic fever (CCHF) is a life-threatening viral zoonotic disease with hemorrhagic symptoms. The aim of this study was to evaluate the effect of platelet volume and mass related indexes such as platelet count (PLT) and mean platelet volume (MPV) and mean platelet mass (MPM) on disease severity score in CCHF cases.

**Material and Method:** Data from 22 patients admitted to the pediatric intensive care unit between 1 December 2013 – 15 August 2016, were retrospectively examined. Age, gender, biochemical and microbiological data, platelet count, MPV and MPM, hemorrhagic symptoms and mortality status were recorded.

**Results:** statistically, an increase in MPV and a significant decrease in PLT and a significantly higher activated partial thromboplastin time (aPTT) were observed in patients with severe CCHF compared to the group with mild CCHF according to the disease symptom scoring index grouping. No significant difference was found between mild and severe CCHF groups in terms of MPM.

**Conclusion:** This is the first study to evaluate platelet functions in CCHF in patients admitted to the pediatric intensive care unit. Platelet functions can contribute to classification according to the symptom scoring index of patients as well as PLT. This study suggests that MPV values in the admission may be useful in predicting disease severity.

**Keywords:** Crimean-Congo hemorrhagic fevers, pediatric intensive care, mean platelet volume, disease severity score

**Corresponding Author:** Resul Yılmaz

**Address:** Selcuk University School of Medicine Department of Pediatrics, Division of Pediatric Critical Care, Konya, Turkey

**E-mail:** drresul@gmail.com

**Başvuru Tarihi/Received:** 17.06.2021

**Kabul Tarihi/Accepted:** 12.07.2021







## GİRİŞ

Dünya çapında 30'dan fazla ülkede, özellikle Doğu Avrupa, Orta Doğu, Afrika ve Güney Asya'da endemik olan Kırım-Kongo kanamalı ateşi (KKKA), potansiyel olarak ölümcül bir viral enfeksiyondur (1) KKKA enfeksiyonların %88'inin subklinik olduğu tahmin edilmektedir, ve KKKA'a özgü olmayan farklı klinik belirti ve bulgular yelpazesi ile ortaya çıkabilir ve klinik seyir ve sonuç öngörülemezdir. (2). Ağır vakalarda, 3-5 gün içinde hemorajik bir durum gelişir ve peteşi, purpura, burun kanaması, hemoptizi, hematemez, melena ve hematuri gibi belirtiler 2-3 gün kadar kısa sürer (3, 4).

Birçok hastada KKKA kendini sınırlar, ancak ciddi hastalığa ilerleyebilecek hastaları tahmin etmek çoğunlukla mümkün olmayabilir (3). KKKA enfeksiyonuna özgü semptomlar bulunmadığından, tanı yalnızca klinik semptomlara dayandırılmaz. Bu nedenle, virüsün veya nükleik asidinin, antijenlerinin veya antikörlerinin saptanması dahil olmak üzere tanı için kapsamlı laboratuvar yöntemleri mevcuttur (3).

Mortalite oranları coğrafi bölge ve sağlık hizmeti sunum kalitesine göre %4 ile %20 arasında değişmekte olup, Türkiye'de ortalama %4.8 olarak bildirilmektedir (2). Ağır vakalarda yaygın damar içi pıhtılaşma (DIC), şiddetli kanama, hipotansiyon ve şok nedeniyle çoklu organ yetmezliği sonucu ölüm meydana gelebilir (5-7). Şu anda, KKKA için Gıda ve İlaç İdaresi tarafından onaylanmış bir antiviral tedavi yoktur ve tedavinin temel dayanağı destekleyici önlemlerdir (4). Teyit edilen vakalar genellikle hastaneye yatırılır ve ağır vakalar, iyi donanımlı ve kan ürünlerine kolay erişimi olan yoğun bakım ünitelerinde yönetilmelidir (4, 8).

Trombositler hemostazda önemli rol oynamaktadır; ancak, önceki çalışmalar trombositlerin bağışıklık sisteminin önemli bir bileşeni oluşturduğunu da belgelemiştir. Buna göre trombositler, yabancı partikülleri içine alma, ayırt edici adezyon molekülleri verme, kemotaksiye girme, kompleman faktörlerini tetikleme ve mikroorganizmalarla etkileşim kurma gibi çeşitli mekanizmalarla bağışıklık sistemine katkıda bulunur. Trombosit fonksiyonları, ortalama trombosit hacmi (MPV), trombosit dağılım genişliği (PDW) (trombosit anizositozunun bir ölçüsüdür) ve trombositkrite (PCT) (trombosit açısından hematokrite eşdeğer) göre analiz edilebilir. (9) (Ahmet sami )Ortalama trombosit kütlesi (MPM)= MPV x PLT sayımı rutin tam kan sayımından elde edilen bilgilerden yapılabilir. Kan PLT boyutu, PLT işlevi ve aktivasyonu ile ilgilidir (10).

Trombositopeninin KKKA'nın kötü bir prognostik göstergesi olduğu bilinmektedir ve yeterli sayıda trombosit bulunmasına rağmen yine de hastalık ölümcül bir seyir izleyebilir. Bu konu, trombosit fonksiyonunun trombosit sayısı kadar önemli bir katkı sağlayabileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle, bu çalışmanın amacı KKKA vakalarında hastalık şiddet skorunun trombosit sayısı (PLT) ve MPV, MPM gibi trombosit hacmi ve kitlesi ilgili indekslerin etkisini değerlendirmektir.

## GEREÇ VE YÖNTEM

1 Aralık 2013 - 15 Ağustos 2016 tarihleri arasında Gaziosmanpaşa Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi Çocuk Yoğun Bakım Ünitesine (ÇYBÜ) başvuran tüm KKKA'lı hastaların anonimleştirilmiş verileri kullanılarak geriye dönük, vaka kontrol çalışması yapılmıştır. Türkiye Sağlık Bakanlığı 2003 yılında en az 2 yılda bir toplanan ve epidemiyolojiyi, önleyici tedbirlerin etkinliğini, mevcut projeleri, kene ısırıklarına yönelik yönetim yaklaşımını ve KKKA vaka yönetimini gözden geçiren bir Ulusal KKKA Danışma Kurulu oluşturmuştur. 2012 yılında "Kene ısırması olan hastaya yaklaşımlar" ve "KKKA vaka yönetimi" algoritmaları hazırlanmış, güncellenmiş ve sağlık çalışanlarının hizmetine sunulmuştur. Sonuç olarak, tüm şüpheli ve doğrulanmış vakalar için yaklaşım Türkiye'de standardize edilmiştir (4). Üçüncü basamak sağlık merkezlerine sevk için en yaygın ve önemli kriter trombosit sayısının <50.000/mm<sup>3</sup> olması veya uzamış aktif parsiyel tromboplastin zamanıdır (aPTT). Hastaneye yatış kriterleri daha önce yayınlanmış bir çalışmada tanımlanmıştır (4). Başvuru gününde KKKA tanısı ve teyidi için kan örneği alınıp ve Ankara, Türkiye'deki ulusal referans laboratuvarı olan Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi'ne gönderilen tüm hastalar bu çalışmaya dahil edildi. Kan veya dokuda KKKA virüsü için pozitif immüno globulin M (IgM) ve/veya polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) sonuçları olan hastalar doğrulanmış vakalar olarak tanımlandı.

Bu çalışmada tarafımızca hazırlanan, 2020 yılında yayınlanan "Analysis of Pediatric Intensive Care Unit Admissions for Crimean-Congo Hemorrhagic Fever in Turkey" başlıklı makalede sunulan demografik ve klinik veriler kullanılmıştır.(11)

KKKA şiddetini belirlemek için hastalık şiddeti skorlama sistemleri geliştirilmiştir. Bu skorlar, klinik olarak anlamlı mortalite ile ilgili parametreler kullanılarak oluşturulmuştur. Dokuzoğuz ve ark. semptom ciddiyet skorlama indeksi (Severity Scoring index=SSI) geliştirmiştir (12). Bu skorlama sistemi, rutin hematolojik ve koagülasyon testlerinden olan trombosit sayısı testi (PLT), fibrinojen, aPPT dahil olmak üzere önceden tanımlanmış laboratuvar değerlerine ek olarak klinik bulgulardan kanama ve somnolans dahil edilerek mortalite tahmin edicilerine dayanmaktadır (12). Ayrıca bu testlerin hemen hemen tüm sağlık merkezlerinde bulunması SSI sisteminin uygulanabilirliğini artırmaktadır. Böylece sahada çalışan klinisyenlerin KKKA enfeksiyonunun erken döneminde hastalığın seyrini tahmin etmelerine ve hastanın yoğun bakım için üçüncü basamak bir hastaneye sevk konusunda etkin bir karar vermelerine yardımcı olabilir.

Merkezimizde ÇYBÜ'ne başvuran KKKA'lı tüm hastalara rutin olarak genel destek tedavileri olarak sıvı tedavisi (kristaloid sıvılar) ve ateş ve ağrı kontrolü için parasetamol uygulandı. Semptomları olan ve hemorajik

hastalar kesin KKKA olarak değerlendirildi ve mevcut kan ve kan ürünü transfüzyon endikasyonlarına göre eritrosit süspansiyonu, taze donmuş plazma (TDP) ve/veya trombosit süspansiyonu (PS) ile replasmanları sağlandı. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) şu anda KKKA için potansiyel bir terapötik ilaç olarak ribavirin önermektedir; bu nedenle oral ribavirin, semptomların başlamasından itibaren ortalama  $5.9 \pm 1.9$  (range, 3-9) gün içinde WHO tarafından önerilen dozda (ilk yükleme dozu olarak 30 mg/kg, ardından 4 gün boyunca her 6 saatte bir 15 mg/kg, daha sonra 6 gün boyunca her 8 saatte bir 7.5 mg/kg) uygulandı (13).

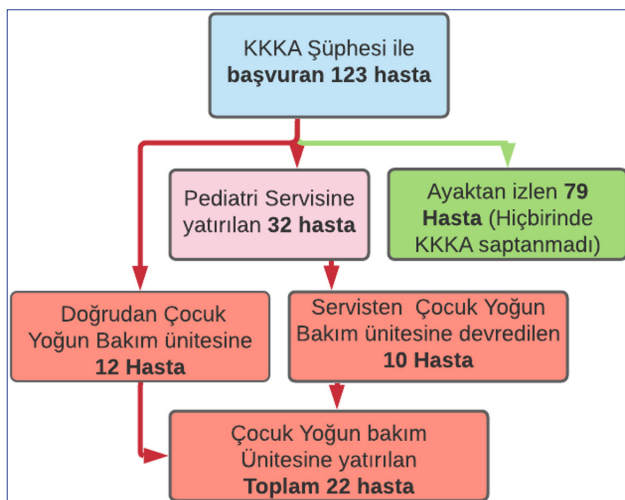
Tüm hastalar noninvaziv olarak izlendi (invaziv olmayan kan basıncı, elektrokardiyogram, nabız oksimetresi ve idrar çıkışı). Hemoglobin, hematokrit, trombosit sayıları ve serum elektrolitleri tüm hastalarda günde bir kez ve gerektiğinde daha sık ölçülmüştür. Kanama belirtileri kaybolduktan sonra trombosit sayısı  $100.000/\text{mm}^3$ 'ün üzerinde stabil hale geldi ve ateş ve diğer semptomlar tekrarlamadı. Buna göre hastalar daha sonra genel pediatri servislerine nakledildi ve sonunda taburcu edildi.

#### İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için Windows 11.0 için SPSS (SPSS Inc., Chicago, IL, Amerika Birleşik Devletleri) kullanıldı. Parametrelerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile kontrol edildi. Tanımlayıcı veriler ortalama $\pm$ standart sapma olarak belirtildi. Kategorik değişkenler frekans olarak gösterilmiş ve ki-kare testi ile karşılaştırılmıştır. Gruplar arasında parametrik olmayan değişkenlerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney's U testi veya bağımsız t testi kullanıldı. Parametrik değişkenlerin gruplar arasındaki ilişkisi Pearson's veya Spearman's korelasyon testi kullanılarak değerlendirildi. p değerleri  $< 0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

KKKA şüphesi ile başvuran hastaların dâhil edilme yöntemi **Şekil 1**'de sunulmuştur.



Şekil 1. Araştırmaya Hasta Dâhil Edilmesinin Akış Şeması

Hangi KKKA hastalarının ÇYBÜ'ne alınacağı konusunda fikir birliği olmamasına rağmen, durumu klinik olarak kötü, aktif kanaması olan hastalar veya TDP ve PS infüzyonu gerektiren çocuk yoğun bakım ünitesine kabul edildi. ÇYBÜ'ndeki 22 hastanın tümü, seroloji ve/veya PCR ile KKKA için test edildi. Hastaların %68,2'sinin (n=15) KKKA IgM pozitif olduğu ve %77,3'ünün (n=17) pozitif PCR bulgularına sahip olduğu bulundu. Erkeklerin sayısı (n=15, %68,2) kadınlarınkinin (n=7, %32) neredeyse iki katıydı. Yaş aralığı 8-16 yıl olup, ortalama yaş  $13.4 \pm 2.2$  idi.

ÇYBB'de kalış süresi 12 hasta için 3-9 gün ve kalan 10 hasta için  $>10$  gündü. Tüm hastalarda birincil yakınma olarak miyalji ile birlikte ateş vardı (Tablo 3). Ayrıca, sadece 1 hasta şiddetli kanama (melena ve burun kanaması) ile başvurdu ve agresif şekilde canlandırıldı. Hastaların yaklaşık %77'si başta döküntü ve burun kanaması olmak üzere hemorajik semptomlarla başvurdu. Hastaların %13.6'sında (her biri) hematüri, melena ve diş eti kanaması mevcuttu. Baş ağrısı (n=18, %81.8) başvuru sırasındaki yaygın semptomlardan biriydi ve trombosit düşüklüğü ve kanama belirtileri olan 3 hasta şiddetli baş ağrısından yakınıyordu; bununla birlikte, bilgisayarlı tomografide kafa içi kanamaya dair hiçbir kanıtı rastlanmamıştır. Hastalarımızda solunum yetmezliği ve mortalite görülmedi.

Çalışmamızda başvurudaki PLT değeri  $29.000/\text{mm}^3$  kadar düşük iken takipte değerler  $8.000/\text{mm}^3$ 'e düştüğü tespit edildi. Biyokimyasal test (ALT, AST, LDH, WBC, PLT, PT ve aPTT) dahil olmak üzere önceden tanımlanmış mortalite öngörücülerine göre hasta dosyaları yeniden değerlendirildi. Laboratuvar parametrelerindeki değişiklikler incelendiğinde ortalama olarak yatışının 3. gününde uç değerlere ulaştığı tespit edildi.

#### KKKA Gruplarının Demografik, Klinik ve Laboratuvar Özellikleri:

KKKA hastalık şiddetine göre 15 (%68,2) hasta Ağır KKKA grubundaydı. Cinsiyet, yaş, ilk şikayetler (ateş, karın ağrısı, diyare, hastanede yatış süresi, ribavirin kullanımı) ağır ve hafif KKKA hastaları arasında benzerdi. Ağır grupta kanama ve somnolans Hafif KKKA grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti (sırasıyla,  $p < 0,001$ ,  $p = < 0,001$ ). Hafif gruba kıyasla, ağır gruptaki hastalar önemli ölçüde daha yüksek LDH (U/L) ( $361,14 \pm 101,2$ ) ile  $533,87 \pm 198,81$   $p = 0,044$ ) ve daha uzun ortalama aPTT(sn) ( $40,6 \pm 11,8$  vs.  $36,04 \pm 5,44$ ,  $p = 0,024$ ) gösterdi. Ağır ve Hafif KKKA gruplarının demografik, klinik özellikleri ve laboratuvar parametreleri **Tablo 1**'te gösterilmiştir.

#### KKKA Gruplarının Trombosit Aktivitesi Belirteçleri

MPM ve PLT değerleri açısından ağır ve hafif KKKA grupları arasında anlamlı bir fark olmamasına rağmen, MPV değeri Ağır KKKA grubunda anlamlı olarak artmıştır ( $p < 0,03$ , **Tablo 2**).

**Tablo 1. SSI gruplarının demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri**

| Özellik                         | SSI skoru Hafif olan hastalar (n=7) | SSI skoru Ağır olan hastalar (n=15) | P value |
|---------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|---------|
| Yaş (yıl)                       | 13,86±1,95                          | 13,2±2,43                           | NS      |
| Cinsiyet (Erkek/fKız)           | 6/1                                 | 9/6                                 | NS      |
| <b>Klinik Bulgular</b>          |                                     |                                     |         |
| Ateş(>38°C)                     | 7 (%100)                            | 14 (%93,3)                          | NS      |
| Diyare                          | 8 (23%)                             | 13 (13%)                            | NS      |
| Kanama                          | 7 (100%)                            | 15(100%)                            | <0.001  |
| • Epistaksis                    | • 0                                 | • 4 (%26,7)                         | NS      |
| • Hematüri                      | • 1 (%14,3)                         | • 2 (%13,3)                         |         |
| • Melena                        | • 0                                 | • 3 (%20)                           |         |
| • Dişeti kanaması               | • 1 (%14,3)                         | • 2 (%13,3)                         |         |
| • Peteşi-Purpura                | • 2 (%28,6)                         | • 2 (%13,3)                         |         |
| • YOK                           | • 3 (%42,9)                         | • 2 (%13,3)                         |         |
| Karın ağrısı                    | 1 (%14,3)                           | 5(%33,3)                            | NS      |
| Miyalji/ Halsizlik              | 7 (%100)                            | 14 (%93,3)                          | NS      |
| Somnolans                       | 0                                   | 6 (%40)                             | <0.001  |
| <b>Hastanede yatış süresi</b>   |                                     |                                     |         |
| • 3-10 gün                      | • 3 (%42,9)                         | • 9 (%60)                           | NS      |
| • >10 gün                       | • 4 (%57,1)                         | • 6 (%40)                           |         |
| Ribavirin Kullanımı             | 5 (%71,4)                           | 10 (%66,7)                          | NS      |
| <b>Laboratuvar Bulguları</b>    |                                     |                                     |         |
| WBC (x 10 <sup>9</sup> cells/L) | 2,34±1,18                           | 2,23±0,91                           | NS      |
| Hb (g/dL)                       | 12,34±1,38                          | 13,21±1,09                          | NS      |
| PT (sn)                         | 13,7±2                              | 15,55±4,09                          | NS      |
| aPTT (sn)                       | 36,04±5,44                          | 48,07±12,39                         | 0.024   |
| INR                             | 1.2±0.24                            | 1.38±0.42                           | NS      |
| ALT (U/L)                       | 48,43±43,67                         | 66,43±60,33                         | NS      |
| AST (U/L)                       | 68,91±48,85                         | 140,97±122,25                       | NS      |
| LDH (U/L)                       | 361,14±101,2                        | 533,87±198,81                       | ,044    |

**Tablo 2. Hafif ve Ağır KKKA hasta gruplarının trombosit aktivite belirteçleri**

|     | n(%)  | MPV (fL)  | MPM (pg)  | Trombosit (x10 <sup>9</sup> cells/L) |          |
|-----|-------|-----------|-----------|--------------------------------------|----------|
| SSI | Hafif | 7 (31.8)  | 7.72±1.47 | 8.12±3.94                            | 105.6±47 |
|     | Ağır  | 15 (68.2) | 10±1.42   | 7.01±3.66                            | 69.5±34  |
| p   |       | 0.03      | 0.54      | 0.045                                |          |

MPM: mean platelet mass, MPV: mean platelet volümü, SSI:severity scoring index  
Not: Veriler ortalama (±standart sapma) olarak ifade edilmiştir.

## TARTIŞMA

Çalışmamız, ağır KKKA grubunda hafif KKKA grubuna göre MPV düzeylerinin anlamlı düzeyde arttığını ve MPM değerinin değişmediğini göstermiştir. Literatürde daha önce de belirtildiği üzere düşük PLT düzeyi gibi bu veriler basit, ucuz ve KKKA'lı çocuklarda tanı anında hızlı bir prognostik belirteç olabilir.

KKKA enfeksiyonunun patogenezinin altında yatan spesifik mekanizmalar tam olarak aydınlatılamamıştır. (14) KKKA virüsünün en belirgin hedefleri mononükleer fagositler, hepatositler ve endotelial hücrelerdir. (15) Hemostazın, birincil hemostaz, ikincil hemostaz ve fibrinoliz olarak üç ana bileşeni vardır (16). Primer hemostaz, tam kan sayımı ile değerlendirilebilir ve PLT ve trombosit hacmi, morfolojisi ve matürasyonu ile ilgili veri

sağlamak için uygun bir test olarak değerlendirilmektedir (16, 17). MPV, PDW ve PCT dâhil olmak üzere bu parametrelerin hızlı ölçümü için bu modern kan sayacılar kullanılmaktadır. Enflamasyon, pıhtılaşma, tromboz ve ateroskleroza katkıda bulunan kemokinler, sitokinler ve pıhtılaşma faktörleri dâhil olmak üzere çok sayıda bileşik, aktive edilmiş trombositlerden salgılanır.(18) Ayrıca Büyüme hormonları ve vazokonstriktör peptitler, artan PLT aktivasyonu ile ilişkili olan strese maruz kalan endotelden salınır.(19) Bunların tümü KKKA'da şok gelişimini teşvik edebilir.

Önceki klinik araştırmalar, trombositlerin inflamatuvar yanıtın değerlendirilmesinde çok önemli bir bileşen olduğunu ve yukarıda bahsedilen faktörlerin agregasyon, adezyon ve trombüs oluşumunda rol oynadığını göstermiştir(20). Trombosit hacmi, aktivasyon üzerine artar, daha büyük trombositlerin trombotik potansiyele sahip olduğu ve inflamatuvar süreçleri indüklediği belgelenmiştir (21).

Trombosit boyutu megakaryositler gibi progenitor hücreler tarafından belirlenir ve bazı çalışmalar interleükin (IL)-3 ve IL-6 gibi sitokinlerin megakaryositlerikromozomal düzeyde uyardığını ve böylece çok daha reaktif ve hacimli trombositlerin üretimini arttırdığını ileri sürülmüştür. (22). Ayrıca KKKA sırasında yoğun hemofagositoz oluşur, büyük ve aktif trombositlerin kemik iliğinden periferik kana salınımı artabilir.(23) MPV trombosit aktivasyonunu gösterir ve trombositlerin işlevini, morfolojisini ve olgunluğunu öngören önemli bir belirteçtir. MPV, tam kan sayımı cihazlarında otomatik olarak ölçülür ve ölçümü için başka maliyet gerektirmez(24). Güvenilir MPV ölçümü için, antikoagülanın potansiyel etkisi veya numune alma ile analiz arasındaki zaman gecikmesini standardize edilmelidir.( EDTA yerine alternatif bir antikoagülan (sitrat gibi) kullanarak veya örneklem ve analiz arasındaki zaman 2 saatten az olacak şekilde ayarlama ile MPV ölçümü standardize edilebilir).(25)

Trombosit aktivasyonun en önemli belirteçlerinden olan MPV ve MPM, yaygın olarak kullanılan tam kan sayımı cihazlarının sonuç raporlarında bulunan bu PLT boyutu ölçüm değerleri çoğunlukla klinisyenler tarafından genellikle göz ardı edilir.(26, 27) MPV seviyesinin, ailevi Akdeniz ateşi, romatoid artrit ve pulmoner tüberküloz gibi enfeksiyöz hastalıklar dahil olmak üzere inflamatuvar hastalık durumları sırasında arttığı gösterilmiştir (28-31). Ekiz ve ark. sağlıklı kontrollere göre KKKA'lı hastalarda MPV'de anlamlı artış gözlemlendiğini bildirmişlerdir(27). Bununla birlikte, ölümcül hastalar arasında MPV değerleri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Benzer olarak Ertürk ve ark. KKKA'lı hastalarda kontrollere göre MPV değerini yüksek olarak belirlemişler ancak KKKA hastalarında semptom ciddiyet indeksinin düşük olması, hiç mortaliteye rastlanmaması gerekçelendirilerek MPV'nin hastanede kalış süresi ve mortalite ilişkisini saptayamadıklarını bildirmişlerdir.(23) Tekin ve ark.

ise hayatta kalan KKKA hastalarında kaybedilenlere göre daha düşük MPV ve daha yüksek PLT değerleri belirlendiğini bildirmişlerdir.(32) MPV'den türetilen MPVPCR'nin (= ortalama trombosit hacmi-trombosit sayısı oranı[MPV/PLT]) KKKA hastalarında mortaliteye ilerleme ile olası ilişkisini göstermiştir.(32)

Literatürdeki bu verilere karşıt olarak KKKA ve sağlıklı kontroller arasında MPV değerinde fark olmadığını bildiren araştırmalar da bulunmaktadır(33, 34). KKKA'lı çocukların kontrollere göre benzer MPV seviyelerine sahip olduğunu ve hastalık şiddeti ile MPV seviyeleri arasında bir ilişki olmadığı da bildirilmiştir(34). Bu noktada, bu iki zıt konunun trombositopeni ile karakterize enfeksiyöz bir hastalık olan KKKA'nın kendisiyle ilişkili olduğunu ve normal MPV aralığını sürdürerek birbirini iptal ettiği savunulmuştur(33).

Güven ve ark. KKKA'lı çocuklarda MPM ile şiddet belirteçleri arasındaki önemli ilişkiyi, KKKA'lı çocuklarda MPM düzeylerinde azalma olduğunu bildirmişlerdir. Enflamatuvar belirleyicilerin artan aktivitesi ile ilgili durumlarda, azalmış MPM seviyelerinin PLT aktivasyonunun bir işareti olabileceğini varsaymışlardır. (34) MPMdeki azalmanın ikinci bir nedeninin Metabolik ve enzimatik olarak daha aktif olan PLT'ler KKKA'nın inflamatuvar sürecinde kullanılması olduğunu ileri sürmüşlerdir.(34) Ancak biz çalışmamızda MPM düzeylerinde hastalık şiddeti ile ilişki saptamadık.

### Sınırlılıklar

Araştırma tek merkezden ve yalnızca Çocuk yoğun bakım ünitesi ile sınırlı olduğundan örnek sayısının artırılması uygun olacaktır. Her yıl KKKA hastaları aynı sıklık ve ciddiyette görünmediğinden çocuk yoğun bakım ünitesine yatışlar da yıldan yıla değişkenlik göstermektedir. Araştırmaya dâhil edilmede zaman aralığı genişletilirse örnek sayısı artırılabilir. Çocuklar için özgüllük ve duyarlılığı yüksek KKKA semptom ciddiyet indeksi geliştirilip araştırma için kullanılırsa daha doğru hesaplamalar yapılabilecektir. Bizim de araştırmamızda olduğu gibi literatürde çoğunlukla retrospektif araştırmalar bulunmaktadır. Hastalığın seyri sırasında trombosit fonksiyonlarını belirlemek için yapılacak prospektif çalışmalara da ihtiyaç duyulmaktadır.

### SONUÇ

KKKA olgularında kanama en önemli mortalite nedenlerinden biridir. Trombosit fonksiyonları, PLT kadar kanama ve mortalite tahminine katkıda bulunur. MPV, özellikle trombositopeni ve MPV düzeylerinin yüksek olduğu durumlarda KKKA tanısında faydalı bir belirteç olabilir. Diğer hastalıkları ayırt etmede özgüllüğü yeterli olmadığı için bu test tek başına bu amaç için belirleyici bir faktör olarak kabul edilmemelidir. Bu nedenle, Trombosit ve ilişkili indeks değerlerinin KKKA enfeksiyonunu

ilişkisini değerlendirmek için daha fazla sayıda pediatrik ve yetişkin hasta ile prospektif çalışmalara ve farklı skorlama sistemleri ile hastalık şiddetinin karşılaştırmalı değerlendirmelerine ihtiyaç vardır. Bu çalışmada, PLT ve MPV gibi, tam kan sayımı testine dâhil edilen ve ölçmek için ek maliyet getirmeyen bazı parametrelerin KKKA hastalarının takibinde kullanılabileceğini ve daha ileri çalışmaların bunu aydınlatmaya yardımcı olabileceğini önermekteyiz.

### ETİK BEYANLAR

**Aydınlatılmış Onam:** Çalışma retrospektif olarak dizayn edildiği için hastalardan aydınlatılmış onam alınmamıştır.

**Hakem Değerlendirme Süreci:** Harici çift kör hakem değerlendirmesi.

**Çıkar Çatışması Durumu:** Yazarlar bu çalışmada herhangi bir çıkara dayalı ilişki olmadığını beyan etmişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarlar bu çalışmada finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

**Yazar Katkıları:** Yazarların tümü; makalenin tasarımına, yürütülmesine, analizine katıldığını ve son sürümünü onayladıklarını beyan etmişlerdir.

### KAYNAKÇA

1. Leblebicioglu H. Crimean-Congo haemorrhagic fever in Eurasia. *Int J Antimicrob Agents* 2010;36 Suppl 1:S43-6.
2. Bodur H, Akinci E, Ascioğlu S, Onguru P, Uyar Y. Subclinical infections with Crimean-Congo hemorrhagic fever virus, Turkey. *Emerg Infect Dis* 2012;18(4):640-2.
3. Tuygun N, Tanir G, Caglayık DY, Uyar Y, Korukluoglu G, Cenesiz F. Pediatric cases of Crimean-Congo hemorrhagic fever in Turkey. *Pediatr Int* 2012;54(3):402-6.
4. Leblebicioglu H, Ozaras R, Irmak H, Sencan I. Crimean-Congo hemorrhagic fever in Turkey: Current status and future challenges. *Antiviral Res* 2016;126:21-34.
5. Ergonul O, Tuncbilek S, Baykam N, Celikbas A, Dokuzoguz B. Evaluation of serum levels of interleukin (IL)-6, IL-10, and tumor necrosis factor-alpha in patients with Crimean-Congo hemorrhagic fever. *J Infect Dis* 2006;193(7):941-4.
6. Sunbul M, Leblebicioglu H, Fletcher TE, et al. Crimean-Congo haemorrhagic fever and secondary bacteraemia in Turkey. *J Infect* 2015;71(5):597-9.
7. Swanepoel R, Gill DE, Shepherd AJ, Leman PA, Mynhardt JH, Harvey S. The clinical pathology of Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Rev Infect Dis* 1989;11 Suppl 4:S794-800.
8. Yılmaz R, Kundak AA, Ozer S, Esmeray H. Successful treatment of severe Crimean-Congo hemorrhagic fever with supportive measures without ribavirin and hypothermia. *J Clin Virol* 2009;44(2):181-2.
9. Yılmaz H, Yılmaz G, Menteşe A, Kostakoğlu U, Karahan SC, Köksal İ. Prognostic impact of platelet distribution width in patients with Crimean-Congo hemorrhagic fever. *J Med Virol* 2016;88(11):1862-6.
10. Martin J, Trowbridge E, Salmon G, Plumb J. The biological significance of platelet volume: its relationship to bleeding time, platelet thromboxane B2 production and megakaryocyte nuclear DNA concentration. *Thrombosis research* 1983;32(5):443-60.
11. Yılmaz R, Karaaslan E, Albayrak SE, Gul A, Kasap T. Analysis of pediatric intensive care unit admissions for Crimean-Congo hemorrhagic fever in Turkey. *J Pediatr Infect Dis* 2020;15(05):242-





- 7.
12. Dokuzoguz B, Celikbas AK, Gök ŞE, Baykam N, Eroglu MN, Ergönül Ö. Severity scoring index for Crimean-Congo hemorrhagic fever and the impact of ribavirin and corticosteroids on fatality. *Clin Infect Dis* 2013;57(9):1270-4.
13. WHO. Crimean-Congo haemorrhagic fever. 2021 [cited 08-06-2021]; Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs208/en/>
14. Ergönül O. Crimean-Congo haemorrhagic fever. *Lancet Infect Dis* 2006;6(4):203-14.
15. Burt FJ, Swanepoel R, Shieh WJ, et al. Immunohistochemical and in situ localization of Crimean-Congo hemorrhagic fever (CCHF) virus in human tissues and implications for CCHF pathogenesis. *Arch Pathol Lab Med* 1997;121(8):839-46.
16. Lippi G, Favaloro EJ, Franchini M, Guidi GC. Milestones and perspectives in coagulation and hemostasis. *Semin Thromb Hemost* 2009;35(1):9-22.
17. Harrison P, Goodall AH. "Message in the platelet"--more than just vestigial mRNA! *Platelets* 2008;19(6):395-404.
18. Yun SH, Sim EH, Goh RY, Park JI, Han JY. Platelet activation: the mechanisms and potential biomarkers. *Biomed Res Int* 2016;2016:9060143.
19. Thompson CB, Eaton KA, Princiotta SM, Rushin CA, Valeri CR. Size dependent platelet subpopulations: relationship of platelet volume to ultrastructure, enzymatic activity, and function. *Br J Haematol* 1982;50(3):509-19.
20. Coppinger JA, Cagney G, Toomey S, et al. Characterization of the proteins released from activated platelets leads to localization of novel platelet proteins in human atherosclerotic lesions. *Blood* 2004;103(6):2096-104.
21. Bath PM, Butterworth RJ. Platelet size: measurement, physiology and vascular disease. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1996;7(2):157-61.
22. Debili N, Massé JM, Katz A, Guichard J, Breton-Gorius J, Vainchenker W. Effects of the recombinant hematopoietic growth factors interleukin-3, interleukin-6, stem cell factor, and leukemia inhibitory factor on the megakaryocytic differentiation of CD34+ cells. *Blood* 1993;82(1):84-95.
23. Ertürk A, Erkan C, Parlak E, Medine C, Süleyman Y, Özkurt Z. Prognostic value of mean platelet volume and neutrophil to lymphocyte ratio in patients with Crimean-Congo Hemorrhagic Fever. *Journal of Microbiology and Infectious Diseases* 2015;5(2):51-6.
24. Thompson CB, Jakubowski JA, Quinn PG, Deykin D, Valeri CR. Platelet size and age determine platelet function independently. *Blood* 1984;63(6):1372-5.
25. Varol E. Diagnostic and prognostic value of mean platelet volume in patients with Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Clin Appl Thromb Hemost* 2013;19(4):460.
26. Vagdatli E, Gounari E, Lazaridou E, Katsibourlia E, Tsikopoulou F, Labrianou I. Platelet distribution width: a simple, practical and specific marker of activation of coagulation. *Hippokratia* 2010;14(1):28-32.
27. Ekiz F, Gürbüz Y, Basar Ö, et al. Mean platelet volume in the diagnosis and prognosis of Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Clin Appl Thromb Hemost* 2013;19(4):441-4.
28. Kisacik B, Tufan A, Kalyoncu U, et al. Mean platelet volume (MPV) as an inflammatory marker in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 2008;75(3):291-4.
29. Tozkoparan E, Deniz O, Ucar E, Bilgic H, Ekiz K. Changes in platelet count and indices in pulmonary tuberculosis. *Clin Chem Lab Med* 2007;45(8):1009-13.
30. Taşoğlu Ö, Şahin A, Karataş G, et al. Blood mean platelet volume and platelet lymphocyte ratio as new predictors of hip osteoarthritis severity. *Medicine* 2017;96(6).
31. Özer S, Yılmaz R, Sönmezgöz E, et al. Simple markers for subclinical inflammation in patients with Familial Mediterranean Fever. *Medical Science Monitor: International medical journal of experimental and clinical research* 2015;21:298.
32. Tekin YK, Engin A. An Evaluation of the Different Serum Markers Associated with Mortality in Crimean-Congo Hemorrhagic Fever. *Rambam Maimonides Med J* 2020;11(4).
33. Duygu F, Sari T, Celik H. Effects of platelet function on the haemorrhagic manifestations and mortality in Crimean-Congo haemorrhagic fever. *Infez Med* 2018;26(4):341-6.
34. Güven AS, Duksal F, Akcan ÖM, Aygüneş U, Ofllaz MB. Evaluation of platelet activity markers in prognostic value of children with Crimean-Congo Hemorrhagic Fever. *J Pediatr Infect Dis* 2020;15(03):123-8.





# Prematur Telaarşa Yaklaşım

## Approach to Premature Thelarche

 Nesibe Akyürek

Başkent University, Faculty of Medicine, Division of Pediatric Endocrinology and Diabetes, Konya, Turkey

### ÖZ

Klinik olarak, kızlarda meme tomurcuklanması, erkeklerde testis boyutlarındaki büyüme ve her iki cinsten pubik ve aksiller kıllanmanın olması ergenlik başlangıcı olarak tanımlanır. Kızlarda meme gelişiminin 8 yaştan, pubik kıllanmanın 8,5 yaşından ve menarşın 9,5 yaşından, erkeklerde pubik kıllanmanın 9 yaşından önce başlaması erken puberte olarak tanımlanır. Kızlarda diğer seksüel maturasyon bulguları, büyümede sıçrama, kemik yaşında hızlanma olmaksızın izole meme gelişimidir. Erken pubertenin ilk bulgusu olabileceği her zaman akılda tutulmalı ve bu vakaların yakın takibi yapılmalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Prematur telarş, puberte prekoks, kemik yaşı

### PREMATUR TELARŞA YAKLAŞIM

Ergenlik, fizyolojik ve psikolojik değişiklikler yoluyla yetişkinliğe giden fizyolojik yaşam süresidir.

Klinik olarak, kızlarda meme tomurcuklanması, erkeklerde testis boyutlarındaki büyüme ve her iki cinsten pubik ve aksiller kıllanmanın olması ergenlik başlangıcı olarak tanımlanır.

Pubertal evreleme Tanner evrelemesine göre yapılır.

Kızlarda meme gelişiminin 8 yaştan, pubik kıllanmanın 8,5 yaşından ve menarşın 9,5 yaşından, erkeklerde pubik kıllanmanın 9 yaşından önce başlaması erken puberte olarak tanımlanır. Bu yaş limitleri normal pubertal gelişim yaşının normal popülasyona göre 2-2,5 SD (standart deviasyon) altı olarak belirlenmiştir (1,8).

### ABSTRACT

Clinically, the onset of puberty is defined as breast budding in girls, testicular enlargement in boys, and pubic and axillary hair growth in both sexes. Early puberty is defined as the onset of breast development before 8 years of age in girls, 8.5 years of pubic hair growth, 9.5 years of menarche, and 9 years of age in boys. Other signs of sexual maturation in girls are growth spurt, isolated breast development without acceleration in bone age. It should always be kept in mind that it may be the first sign of early puberty and close follow-up of these cases should be done.

**Keywords:** Premature thelarche, precocious puberty, bone age

### Erken puberte

1. Santal erken puberte
2. Periferik erken puberte
3. Bening varyant puberte olmak üzere 3 grupta incelenir.

### Santral erken puberte (gonodotropin bağımlı / gerçek erken puberte):

Hipotalomo-pitüter-gonadal (HPG) aksın erken maturasyonu sonucu ortaya çıkar. Pubertal bulgular her zaman hastanın cinsine uygundur (izoseksüel). Erkeklerde % 40-75 oranında, kızlarda %10-25 oranında patolojik bir neden vardır (9-13).

### Periferik erken puberte (gonodotropin bağımsız/yalancı erken puberte):

Sex hormonlarının gonodal, adrenal ya da eksojen nedenlerle artması, ayrıca gonodotropinlerin germ hücreli tümörlerde olduğu gibi artması sonucu ortaya çıkar.

**Corresponding Author:** Nesibe Akyürek

**Address:** Başkent University, Faculty of Medicine, Division of Pediatric Endocrinology and Diabetes, Konya, Turkey

**E-mail:** n\_akyurek@yahoo.com.tr

**Başvuru Tarihi/Received:** 21.04.2021

**Kabul Tarihi/Accepted:** 13.06.2021





Klinik cinse uygun ya da kızlarda virilizasyon, erkeklerde feminizasyon bulgularının olması şeklinde heteroseksüel olabilir.

**Bening varyant puberte:** Bening varyant puberte kızlarda izole meme gelişimin görüldüğü prematur telarş (PT) ve prematur adrenaş olmak üzere 2 grupta incelenir.

Prematur adrenaş; hipotalamo-pituter-adrenal aksın erken matasyonu sonucu ılımlı düzeyde artmış dehydroepiandrosteronesulfate düzeylerine bağlı ortaya çıkar.

Hastalarda izole androjen artışına bağlı pubik/aksiler kıllanma, akne gibi klinik bulgular mevcuttur. Adrenaş PT/ normal ergenliğin varyantı olabileceği için yakın izlem ve takip gereklidir.

**PREMATUR TELARŞ:** Kızlarda diğer seksüel maturasyon bulguları, büyümede sıçrama, kemik yaşında hızlanma olmaksızın izole meme gelişimidir. Hayatın ilk iki yılında daha siktir.

Etyolojisi net olmamakla birlikte farklı patojenik mekanizmalar öne sürülmektedir.

Meme dokusunun artmış östrojen duyarlılığı, ovarian kistlerden salınan transient östrojen düzeyleri, besinlerle östrojen alımının fazla olması, adrenal prekursorlerden östrojen salınımının artması, seks hormon bağlayıcı globulin düzeyinin artması nedeni ile östrojen ile testosteron oranında değişim sonucu östrojen düzeyinde göreceli bir artış olması ve HPG aksın transient parsiyel artmış aktivasyonu sonucu artmış Folikül Stimulan Hormon (FSH) düzeyleri başlıca teoriler arasındadır (14-17).

Yakın dönemde yapılan çalışmalarda GNAS1 genindeki aktive edici mutasyonlar McCune-Albright Sendromun diğer bulguları olmaksızın eksajere PT ile ilişkili bulunmuştur.

Puberte gelişim basamaklarında normal seyirden sapma olması; örneğin Tanner evresi 2'den önce veya hemen sonrasında menstrüel siklüsün başlaması bu sendromu ayırıcı tanıda düşündürür (18).

Yine farklı çalışmalarda 4-8 yaş arası kız çocuklarında body mass index ile PT ilişkisi ortaya koyulmuştur (19,20). Ancak obezitenin tek faktör olmadığı, sadece toplam enerji alımının değil aynı zamanda östrojenik ve antiöstrojenik kimyasal kaynaklı belirli gıdaların alımının da ergenlik zamanlaması ile ilgili olduğu bilinmelidir.

Endokrin bozucular son yıllarda puberte üzerine olan etkileri ile oldukça dikkat çekmektedir. Araştırmacılar fitatların ve polibromlubifenillerin PT ile ilişkili olduğunu göstermiştir (21). Bu nedenle PT ile başvuran hastalarda endokrin bozuculara maruziyet akılda tutulmalıdır.

PT yaşının ilk 2-3 yılları arasında kendini sınırlayabilen bir durum olmasına rağmen 3 yaşından sonra saptandığında belirli oranda santral puberteye ilerlemektedir (22).

Bu olgularda final boy etkilenmemektedir. Erken puberteye gidiş sürecinde klinik ve laboratuvar parametreleri önemli yer tutar. Örneğin 2 yaşın altında PT'li olan bir kız çocuğunun uzama hızı >1 SD veya bazal Lüteinizan Hormon (LH)  $\geq 0,3$  IU/L ise bu hastanın yakın takibi gerekir. Tersine 3 yaşın altındaki hastalarda erken puberteye gidişi gösterebilecek bir laboratuvar parametresi yoktur. Gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) uyarısına artmış bir FSH ve pik LH yanıtı infant ve erken çocukluk çağında görülmekle birlikte gerçek erken puberteye klinik olarak ilerleme ile ilişkili değildir. Pubertenin erken fazında sensitivitesi düşük olmakla birlikte LH/FSH oranının >1 olması iyi bir parametre olabilir. Hem bazal LH hem uterus uzun çapı birlikte değerlendirilerek GnRH uyarı testi planlanacak hastalar belirlenebilir (23).

Klinik ve hormonal değerlendirmenin yanında pelvik ultrasonografi (usg) PT ve puberte prekoks ayırımında kullanılabilir. PT olan vakalarda uterin ve ovarian ölçümler populyasyondaki sağlıklı çocukların ölçümü ile aynıdır. Uterus volümü >1,8 ml, uterus uzun çapı >3,6 cm, overvolümü >1,2 ml ise puberte prekoks açısından anlamlıdır (24).

Herter ve ark. yaptığı bir çalışmada pelvik usg' deki en iyi cut-off değerlerini; uterus uzun çapı 4,0 cm, uterus volümü 3.0 cm<sup>3</sup>, over volümü 1.0 cm<sup>3</sup> olarak belirtmişlerdir (25).

Özetle deneyimli ellerde yapılan pelvik usg klinisyene PT yada erken faz erken puberte ayırımında iyi bir yol gösterici olabilir.

Bazal östrojen düzeyi dalgalanmalar göstermekle birlikte 12 pg/ml üzerindeki değerler erken puberte açısından önemlidir. Hem bazal LH ve FSH hem GnRH ile uyarılmış pik LH değerleri PT olan olgularda normaldir. Uyarılmış LH/FSH oranının >1, pik LH değerinin >5 mIU/mL, kemik yaşı/takvim yaşı oranının >1 olması puberte prekoks destekler (26,27).

Bir diğer çalışmada pik LH/FSH oranının >0.24 olması 100% sensitiviteye ve 84% oranında spesifiteye sahip olduğu gösterilmiştir (28).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda plazma serum kisspeptin, leptin, neurokinin B değerlerinin PT ve puberte prekoks vakalarda kontrol grubuna kıyasla yüksek bulunmuş olmasına rağmen her iki klinik tablo ayırımında henüz bize yol gösterici değildir (29,30).

Özetle PT büyüme sıçraması, kemik yaşı ilerlemesi, erken adet görme olmaksızın izole meme dokusunun büyümesi olarak tanımlansa da erken pubertenin ilk bulgusu olabileceği her zaman akılda tutulmalı ve bu vakaların yakın takibi yapılmalıdır.

**Sd:** Standart Deviasyon, **Pt:** PrematurTelarş, **Fsh:** FolikülStimulan Hormon, **Lh:** Lüteinizan Hormon, **Gnrh:** Gonadotropin Salgılatıcı Hormon, **Usg:** Ultrasonografi

## ETİK BEYANLAR

**Hakem Değerlendirme Süreci:** Harici çift kör hakem değerlendirmesi.

**Çıkar Çatışması Durumu:** Yazarlar bu çalışmada herhangi bir çıkarıya dayalı ilişki olmadığını beyan etmişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarlar bu çalışmada finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

**Yazar Katkıları:** Yazarların tümü; makalenin tasarımına, yürütülmesine, analizine katıldığını ve son sürümünü onayladıklarını beyan etmişlerdir.

## KAYNAKLAR

- Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child* 1969;44:291.
- Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child* 1970;45:13.
- Harlan WR, Harlan EA, Grillo GP. Secondary sex characteristics of girls 12 to 17 years of age: the U.S. Health Examination Survey. *J Pediatr* 1980;96:1074.
- Harlan WR, Grillo GP, Cornoni-Huntley J, Leaverton PE. Secondary sex characteristics of boys 12 to 17 years of age: the U.S. Health Examination Survey. *J Pediatr* 1979;95:293.
- Tanner JM, Davies PS. Clinical longitudinal standards for height and height velocity for North American children. *J Pediatr* 1985;107:317.
- Sun SS, Schubert CM, Chumlea WC, et al. National estimates of the timing of sexual maturation and racial differences among US children. *Pediatrics* 2002;110:911.
- Aksglaede L, Sørensen K, Petersen JH, et al. Recent decline in age at breast development: the Copenhagen Puberty Study. *Pediatrics* 2009;123:e932.
- Herman-Giddens ME, Steffes J, Harris D, et al. Secondary sexual characteristics in boys: data from the Pediatric Research in Office Settings Network. *Pediatrics* 2012;130:e1058.
- De Sanctis V, Corrias A, Rizzo V, et al. Etiology of central precocious puberty in males: the results of the Italian Study Group for Physiopathology of Puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000;13 Suppl 1:687.
- Choi KH, Chung SJ, Kang MJ, et al. Boys with precocious or early puberty: incidence of pathological brain magnetic resonance imaging findings and factors related to newly developed brain lesions. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 2013;18:183.
- Mogensen SS, Aksglaede L, Mouritsen A, et al. Pathological and incidental findings on brain MRI in a single-center study of 229 consecutive girls with early or precocious puberty. *PLoS One* 2012;7:e29829.
- Pedicelli S, Alessio P, Scirè G, et al. Routine screening by brain magnetic resonance imaging is not indicated in every girl with onset of puberty between the ages of 6 and 8 years. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:4455.
- Cisternino M, Arrigo T, Pasquino AM, et al. Etiology and age incidence of precocious puberty in girls: a multicentric study. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000;13 Suppl 1:695.
- Dumic M, Tajic M, Mardesic D, Kalafatic Z. Premature thelarche: a possible adrenal disorder. *Arch Dis Child* 1982;57:200-3.
- Carantoni M, Abbasi F, Azhar S, et al. Can changes in plasma insulin concentration explain the variability in leptin response to weight loss in obese women with normal glucose tolerance? *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:869-72.
- Pasquino AM, Piccolo F, Scalamanre A, Malvaso M, et al. Hypothalamic-pituitary-gonadotropic function in girls with premature thelarche. *Arch Dis Child* 1980;55:941-4.
- Reiter EO, Kaplan SL, Conte FA, Grumbach MM. Responsivity of pituitary gonadotropes to luteinizing hormone-releasing factor in idiopathic precocious puberty, precocious thelarche, precocious adrenarche, and in patients treated with medroxyprogesterone acetate. *Pediatr Res* 1975;9:111-6.
- Roman R, Johnson MC, Codner E, et al. Activating GNAS1 gene mutations in patients with premature thelarche. *J Pediatr* 2004;145:218-22.
- Atay Z, Turan S, Guran T, et al. The prevalence and risk factors of premature thelarche and pubarche in 4-to 8-year-old girls. *Acta Paediatr* 2012;101:71-5.
- Rosenfield RL, Lipton RB, Drum ML. Thelarche, pubarche, and menarche attainment in children with normal and elevated body mass index. *Pediatrics* 2009;123:84-8.
- Teilmann G, Juul A, Skakkebaek NE, Toppari J. Putative effects of endocrine disruptors on pubertal development in the human. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2002;16:105-21.
- Pasquino AM, Pucarelli I, Passeri F, Segni M, et al. Progression of premature thelarche to central precocious puberty. *J Pediatr* 1995;126:11-4.
- Bizzarri C, Spadoni GL, Bottaro G, et al. The response to gonadotropin releasing hormone (GnRH) stimulation test does not predict the progression to true precocious puberty in girls with onset of premature thelarche in the first three years of life. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:433-9.
- Haber HP, Wollmann HA, Ranke MB. Pelvic ultrasonography: early differentiation between isolated premature thelarche and central precocious puberty. *Eur J Pediatr* 1995;154:182-6.
- Herter LD, Golendziner E, Flores JA, et al. Ovarian and uterine findings in pelvic sonography: comparison between prepubertal girls, girls with isolated thelarche, and girls with central precocious puberty. *J Ultrasound Med* 2002;21:1237-46.
- Ibanez L, Potau N, Zampolli M, et al. Use of leuprolide acetate response patterns in the early diagnosis of pubertal disorders: comparison with the gonadotropin-releasing hormone test. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:30-5.
- Berberoğlu M. Precocious puberty and normal variant puberty: definition, etiology, diagnosis and current management. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2009;1:164-74.
- Catli G, Erdem P, Anik A, et al. Clinical and laboratory findings in the differential diagnosis of central precocious puberty and premature thelarche. *Turk Pediatr Ars* 2015;50:20-6.
- Abacı A, Catli G, Anik A, Kume T, et al. Significance of serum neurokinin B and kisspeptin levels in the differential diagnosis of premature thelarche and idiopathic central precocious puberty. *Peptides* 2015;64:29-33.
- Akinci A, Cetin D, İlhan N. Plasma kisspeptin levels in girls with premature thelarche. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2012;4:61-5.