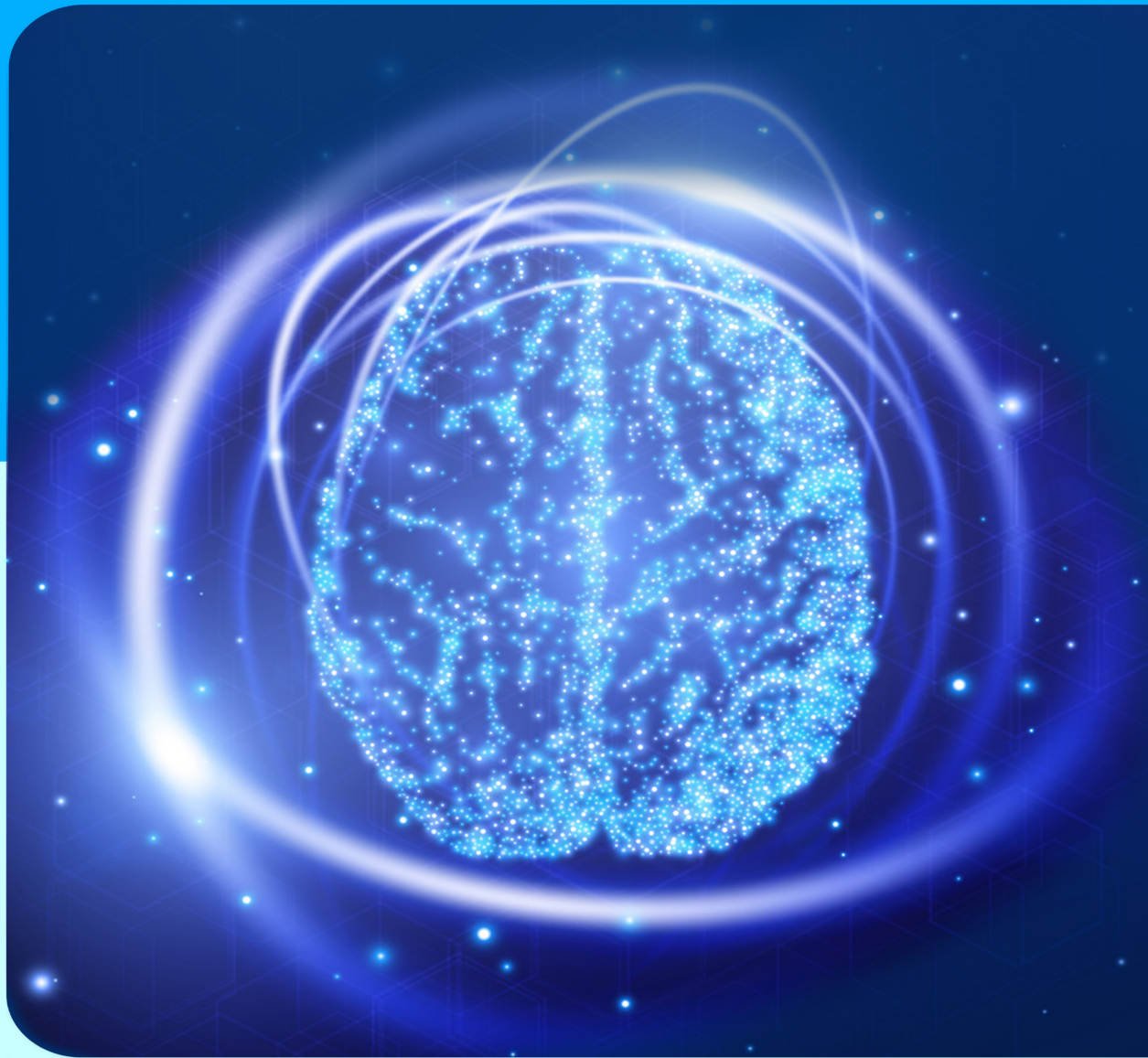


Chronicles of Precision Medical Researchers

Editor in Chief
Resul YILMAZ, Prof. Dr.

ISSN: 2757-6124

VOLUME: I ISSUE: 2 YEAR: 2020



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

EDITÖRLER

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 KİRMİT, 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 1 ISSUE 2 YEAR 2020

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 00-44513
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

EDITORIAL BOARD

YAYIN KURULU

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

LANGUAGE EDITOR

DİL EDITÖRÜ

Şirin ÇETİN, Dr. Öğr. Üyesi,

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

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.

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 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) and that they have received approval from the ethics committees of their institutions. must specify.

In case reports, Informed Consent 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

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:

- Submissions should be doubled-spaced and typed in Arial 10 points.
- All pages should be numbered consecutively in the top right-hand corner, beginning with the title page.
- The title page should not include the names and institutions of the authors.
- 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.

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, Aytekin 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

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

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
e-mail: 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), teknik terimler için Türk Tıp Terminolojisinden (www.tipterimleri.com) yararlanılabilir.

Yazarlık Kriterleri

Dergide yayımlanması 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 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) 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 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) 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 şekil 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, Aytekin 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

Aboud 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)



REVIEWS

	Makrofaj Migrasyon İnhibitör Faktör Macrophage Migration Inhibitory Factor
45	 Yılmaz R, Cakan N.
	Çocuklarda Karın Duvarı Defektleri Abdominal Wall Defects in Children
52	Sekmenli T, Çiftci İ
	Çocukluk Çağı İdrar Yolu Enfeksiyonlarına Yaklaşım Approach to Childhood Urinary Tract Infections
56	Yılmaz R.

CASE REPORT

	Süt Çocuğunda Hamak Mitral Kapak: Nadir Bir Konjenital Mitral Kapak Anomalisi – Bir Olgu Sunumu Hammock Mitral Valve in An Infant: A Rare Congenital Mitral Valve Anomaly – A Case Report
64	 Sert A, Yılmaz R.
	Neonatal Dönemde Tanı Alan Ivemark Sendromu Vakası Ivemark Syndrome Case Diagnosed in Neonatal Period
67	 Duymus F, Sert A, Konak M, Horasanı Öç MA.



Makrofaj Migrasyon İnhibitör Faktör

Macrophage Migration Inhibitory Factor

Resul Yılmaz¹, Nursen Cakan²

¹Selcuk University School of Medicine Department of Pediatrics, Division of Pediatric Critical Care, Konya, Turkey

²Tokat State Hospital, Clinic of Pediatrics, Tokat, Turkey

ÖZ

Birçok hücre tipi tarafından üretilen makrofaj göçü inhibe edici faktör (MIF), septik şok ve kronik inflammatuar ve otoimmün hastalıklar gibi birçok hastalık durumunda ve koşullarında destekleyici rollere sahip benzersiz bir sitokin ve konak savunmalarının kritik aracıdır. Makrofaj göçü inhibe edici faktörün (MIF) otoimmünitedeki rolü, MIF'deki yaygın fonksiyonel polimorfizmlerin hastalığa yatkınlık veya klinik ciddiyetle ilişkili olduğunu gösteren verilerle vurgulanmaktadır. MIF, glukokortikoid aracılı immünosupresyonu düzenleyebilir ve hücrelerin hayatta kalma sinyal iletişimde önemli bir işleve sahiptir. Hem bir sitokin hem de bir hücre içi efektör olarak MIF'in daha iyi anlaşılması, çeşitli fizyolojik bağlamlarda spesifik fonksiyonları farklı şekilde hedeflememize izin verebilir. Bu da, özellikle daha spesifik, hastalıkla ilgili tahlillerin belirlenmesi yoluyla, MIF hedefleyen ilaç ve tedavilerin geliştirilmesini sağlayabilir.

Anahtar Kelimeler: iltihaplanma, otoinflammatuar hastalıkların genetiği, sitokin, makrofaj migrasyon inhibitör faktörü (MIF), polimorfizm

GİRİŞ

Makrofaj migrasyon inhibitör faktör (MIF); proenflamatuar, hormonal ve enzimatik aktivitelere sahip, enflamasyonda makrofajların aktivitesi ile önemli görevleri olan bir proteindir.

Makrofaj inhibitör faktör, ilk kez 1966 yılında keşfedilmiş olup budönemde Tlenfositlerden salınan ve makrofajların rastgele migrasyonunu önleyen immün aktiviteye sahip bir sitokin olarak tanımlanmıştır (1). 1989 yılında ise insan MIF cDNA'sı izole edilmiş, günümüzde ise MIF klonlanmış ve gelişen yöntemler ile moleküler yapısı tam olarak gösterilmiştir. MIF sitokin, hormon, ve enzim özelliklerine sahip molekül ağırlığı 12,5 kDa olan ve 115 aminoasitten oluşan mediyatör bir proteindir (2,3).

ABSTRACT

The macrophage migration inhibitory factor (MIF), produced by many cell types, is a unique cytokine and critical tool of host defenses that have supportive roles in many diseases and conditions, such as septic shock and chronic inflammatory and autoimmune diseases. The role MIF in autoimmunity is highlighted by data showing that common functional polymorphisms in MIF are associated with susceptibility or clinical severity. MIF can regulate glucocorticoid mediated immunosuppression and has an important function in cell survival signalling. A better understanding of MIF as both a cytokine and an intracellular effector may allow us to target specific functions differently in various physiological contexts. This can lead to the development of drugs and therapies targeting MIF, particularly through the identification of more specific disease-related assays.

Keywords: inflammation, genetics of autoinflammatory diseases, cytokine, macrophage migration inhibitory factor (MIF), polymorphism

MIF GENİ VE PROTEİNİ

MIF geni insanlarda 22. kromozomun q kolu üzerinde (22q11.2) lokalize, 94 ve 188 baz çiftlik iki intron ile ayrılan; 66, 107 ve 172 baz çiftlik 3 eksona sahip 1 kilobazdan küçük bir genidir (**Şekil 1**) (4,5).

MIF geninin 5' promotor bölgesi; aktiveleştirici protein 1(AP-1), nüklear faktör κ B (NF- κ B.) ve spesifikleştirici protein I (SP-1) gibi MIF geninin regülasyonunda görevli transkripsiyon faktörleri için DNA ya bağlanma bölgeleri içerir (6). Bu 5' promotor bölgesi 4 nükleotidlik CATT mikrosatellit tekrarlar içerir ve bu tekrar sayısının MIF'in ekspresyon miktarının artışı ile doğrudan ilişkili olduğu ortaya konulmuştur (7).

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: 27.09.2020

Kabul Tarihi/Accepted: 22.10.2020





Şekil 1. MIF'in X ışını kristalografik temsili görüntüsü. (homotrimerik yapılar, eksenel simetri) (Kaynak 5'den uyarlanarak alınmıştır)

1996'da yapılan bir çalışma ile Bucala, R. tarafından MIF proteininin kristal yapısı gösterilmiştir. Bu çalışmaya göre MIF proteinini 115 aminoasitten oluşan homotrimer yapısındadır (8). Her bir MIF monomeri α -heliks ve β -kırmalı tabakalar halinde düzenlenerek homotrimeri oluşturur. Üç β -kırmalı tabaka ile altı α -heliks tabakası homotrimerin merkezinde çapraz bağlantılı bir kanal ile dairesel bir protein halini almaktadır (4).

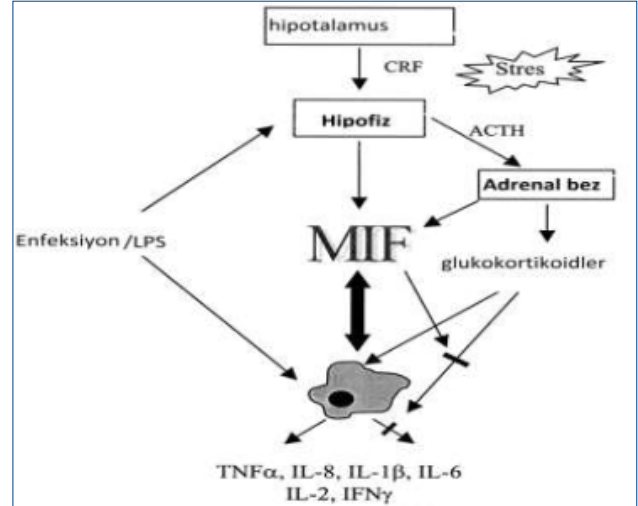
MIF proteinini, T ve B lenfositler, eozinofil, nötrofil ve mast hücreleri gibi immun yanıtta görevli olan hücrelerin yanı sıra birçok organın (kalp, karaciğer, böbrek, pankreas, beyin) epitel ve parankim hücreleri tarafından üretilir (9, 10). MIF, doğal ve uyarlanmış immün cevapların önemli bir modülatörü olarak (11) TNF α ve interferon gama (IFN γ) gibi enflamatuvar uyarılara yanıt olarak aktive T lenfositlerden ve makrofajlardan salgınır, bu hücrelerin proenflamatuvar aktivitesini artırarak TNF α , IFN γ , IL-1 β , IL-6, IL-8, nitrik oksit ve siklooksijenaz-2 gibi çok sayıda proenflamatuvar molekülün üretimini sağlar (12-14).

Glukokortikoidler tarafından baskılanmak yerine arttırıldığı bilinen tek sitokin olan MIF, glukokortikoidlerin immunsupresif etkilerini düzenlemede ve immun yanıtın derecesinin kontrolünde görev yapmaktadır (15).

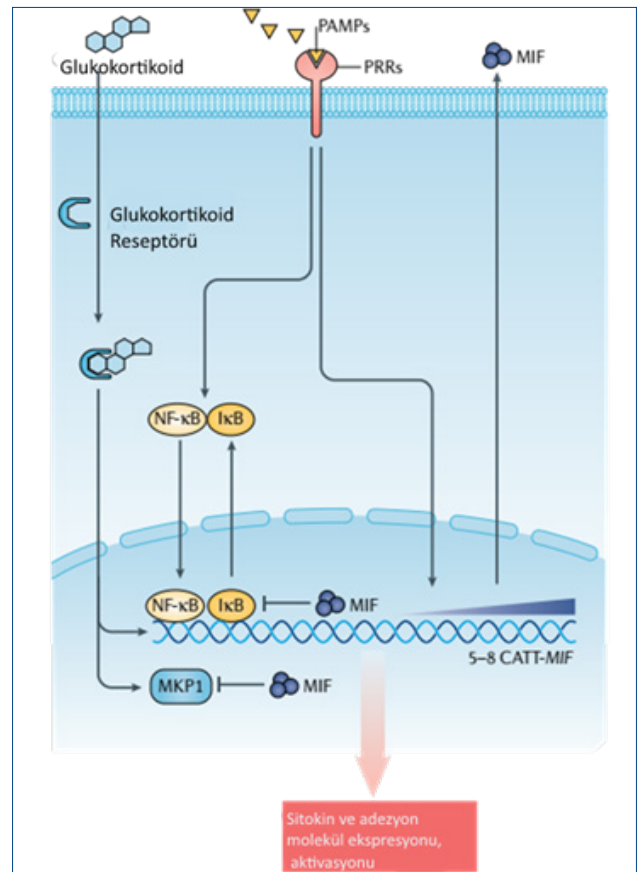
Ekspresyon profili açısından diğer sitokinlerden farklılık göstermektedir. Normalde sitokinler uyarı sonrasında salgınmakta iken, MIF yapısal olarak devamlı eksprese edilmekte olup, ön hipofiz hücrelerinde ve mononükleer hücrelerde depolanmaktadır (15).

Ön hipofiz bezinde kortikotrop hücreler içinde bulunan MIF kortikotropin release hormon (CRH) uyarısı ile salgınmaktadır (3) (**Şekil 2**).

Aynı şekilde CRH uyarısı ile salınan ACTH ise glukokortikoidlerin salınımını tetiklemektedir. Glukokortikoidler ise çok düşük konsantrasyonlarda makrofajlardan MIF salınımını uyarmaktadır (3). Proenflamatuvar sitokin olan MIF, antienflamatuvar özellikteki glukokortikoidlerin uyarısı ile salınması ve onun etkilerini inhibe etmesi ile glukokortikoidlerin tek zıt düzenleyicisi olarak tanımlanır (**Şekil 3**).



Şekil 1. MIF ve glukokortikoid ilişkisi



Şekil 3. MIF - glukokortikoidlerin düzenlemesi. Patojenle ilişkili moleküler modeller (PAMP'ler) dahil olmak üzere çeşitli aktive edici uyarılar, MIF alineine bağlı bir şekilde (5-8 CATT-MIF) makrofaj göçü inhibe edici faktör (MIF) transkripsiyonunu aktive etmek için paten tanıma reseptörlerini (PRR'ler) uyarır. (Kaynak 5'den uyarlanarak alınmıştır)

Enfeksiyona veya strese yanıt olarak ön hipofiz hücrelerinden ve makrofajlardan salınan MIF, glukokortikoidlerin antienflamatuvar etkilerini baskılamak ve proenflamatuvar sitokinlerin sentezine neden olmaktadır.

Benigni ve arkadaşları fareler üzerinde yaptıkları bir çalışmada MIF'in glikoliz metabolizmasını regüle ettiğini göstermişlerdir. Fare mikrotübülleri içerisinde MIF enjeksiyonu sonucu önemli bir glikoliz ara bileşiği olan früktoz -2,6-bifosfat sentezi ve hücrel laktat seviyesi artmıştır (19). Aynı çalışmada farelere TNF- α verildiğinde serum glikoz seviyesi azalmış, kasfrüktoz -2,6-bifosfat düzeyi artmıştır. TNF- α nın kas hücreleri üzerindeki bu katabolik etkisini MIF proteini aracılığı ile düzenlediği gözlemlenmiştir. Ayrıca MIF 'in insülin salınımını uyardığı ve karbonhidrat metabolizmasında rol aldığı kanıtlanmıştır (19).

MIF 'IN İLİŞKİLİ OLDUĞU HASTALIKLAR

Hayvan çalışmaları, multipl skleroz (MS), sistemik lupus eritematozus (SLE) ve romatoid artrit (RA) (20, 21) dahil olmak üzere çeşitli hastalıklarda MIF için açık patojenik roller olduğunu göstermiştir. (Tablo 1) Benzer şekilde, çeşitli otoimmün ve enflamatuvar durumlarla ilgili klinik çalışmalar, MIF'nin serum konsantrasyonları ile hastalık durumları arasında tutarlı bir korelasyon olduğunu göstermiştir (10,20,22-26) (Tablo 1). Bununla birlikte, bu molekülün belirli işlevlerinin hastalık süreçlerine bağlanması açısından yapılması gereken çok şey vardır.

Tablo 1. MIF'in İlişkili Olduğu Hastalıklar

Otoimmün/Otoenflamatuvar Hastalıklar	Diğer
SLE	Sepsis
RA	Kardiyovasküler hastalıklar
Jüvenil idiopatik artrit	Kanser
Primer Sjögren Sendromu	Diabetes mellitus (tip I veya tip II)
Sistemik Skleroz (scleroderma)	
Psöriazis	
Ailevi Akdeniz Ateşi	
Multiple skleroz	
Enflamatuvar barsak hastalıkları	

Romatoid Artrit(RA)

Toplumda %1 oranında görülen sistemik otoimmün bir hastalık olan RA eklem sinovyumunun kronik enflamasyonu, progresif eklem erozyonu ve yaşam kalitesinde azalma ile karakterizedir (27).

Makrofaj migrasyon inhibitör faktör (MIF), çok sayıda proenflamatuvar molekül üretimini uyararak, ilerleyici enflamasyon ve anjiyogeneze vasıtası ile RA patogenezinde rol almaktadır (28).

Kronik enflamasyonda MIF'in rolünü ortaya koyan en iyi kanıtlar RA hastalarında elde edilmiş olup Onodera ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada RA hastalarının tipik enflamasyon bölgesi olan sinovyal sıvı içerisinde MIF proteini konsantrasyonunun osteoartrit hastaları ve normal bireylere göre 5-10 kat fazla olduğu gösterilmiştir (29).

Matrix metalloproteinazlar (MMPs) ile sinovyal doku hasarı RA'de tipik patolojik bir özelliktir. MIF, sinovyal fibroblastlarında matrix metalloproteinazlarının salınımını arttırarak RA'daki doku yıkımına katkıda bulunur (30,31).

Yapılan çalışmalarda özellikle sinovyal sıvıdaki MIF düzeyi ile hastalık aktivitesi ilişkili bulunmuştur (13,31).

MIF, VEGF ve IL-8 üretimini artırarak endotelial tüp oluşumunu artırır ve anjiyogeneze neden olur. İnflamasyonlu dokuda sinovyal proliferasyonun hızlı oluşu metabolik ihtiyacı arttırarak doku hipoksisini derinleştirir ve bu hipoksik durum MIF'in yeniden salınımına ve artışına neden olur (31).

Makrofaj migrasyon inhibitör faktör, RA'lı hastalarda tanımlanan aterosklerotik plak gelişimine ve plak instabilizasyonuna da etki eder ve bu hastalarda görülen artmış kardiyovasküler hastalık riskine katkıda bulunur (12).

Romatoid artrit bir mürin modeli olan kollajenle indüklenen artritte, anti-MIF antikorlarının nötralizasyonu ile tedavinin, hastalığın başlangıcını geciktirdiği ve artrit sıklığını azalttığı görülmüştür (28). Ayrıca Mikulowska ve arkadaşları sıçanlarda yaptıkları bir çalışmada, anti-MIF antikorlarının tip II kollojen kaynaklı artrit karşı oluşturulan enflamasyon cevabını baskıladığını göstermiştir (32).

Makrofaj migrasyon inhibitör faktörün hastalık aktivitesi ile olan ilişkisi RA'da potansiyel tedavi haline gelmiştir.

Ailevi Akdeniz Ateşi

Hereditör periyodik ateş (HPA) sendromları, farklı klinik fenotiplerle karakterize, birçok alanda lokalize olan ve ateşin tekrarladığı, kendi kendini sınırlayan inflamatuvar epizodların görüldüğü nadir genetik bozukluklardır (33,34). Membranöz sinovyal ve serozal zarlar, inflamatuvar kaskadın hedefleridir ve hastaların çoğunda görülen eklem, torasik ve abdominal ağrıyı açıklar (35). Hücrel düzeyde pirin ve mevalonat kinaz işlevini tam olarak anlamaktan hala uzak olsak da, apoptoz, sitoskeletal sinyal iletişimi ve sitokin ağının aktivasyonunda yer alan genlerdeki mutasyonlar Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA) ve Hiper IgD sendromu (HIDS) inflamatuvar süreçlerinin patogeneze katkıda bulunmaktadır (35). Yakın zamanda yayınlanan çok sayıda veri, HPA'nın ateşli atakları sırasında makrofaj aktivasyonunu ve proinflamatuvar sitokinlerin büyük üretimini göstermektedir. FMF'de mutasyona uğramış protein olan pirin, proinflamatuvar sitokin interlökin (IL) -1b'nin düzenlenmesinde rol oynar ve nükleer transkripsiyon faktörlerinin aktivitesini etkileyebilirken, HIDS'teki bozulmuş mevalonat kinaz aktivitesi, kolesterol biyosentezi ve otoenflamasyon arasında tam olarak anlaşılmayan bir bağlantı sağlamıştır (35).

İtalya'dan 2008 yılında yayınlanan bir araştırmada serum MIF konsantrasyonlarının, HPA'lı ataksız hastalarda, kontrollere kıyasla, istatistiksel açıdan önemli ölçüde daha yüksek olduğu bulunmuştur. MIF-173 genotipleri ile belirgin bir korelasyon olmaksızın ataksız dönemlerde test edilen HPF'li tüm hastalarda artan serum MIF seviyeleri, araştırma popülasyonun küçük boyutundan veya HPA'da MIF ifadesini etkileyen diğer faktörlerin varlığından kaynaklanıyor olabileceği belirtilmiştir (36).

Son in vivo ve in vitro çalışmalar, allel-73C'nin MIF ekspresyonu ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Polimorfizmler, transkripsiyon faktörleri için bir bağlanma bölgesi oluşturur ve plazma MIF seviyeleri, MIF geninin mRNA ekspresyonu değiştirmesi nedeniyle etkilendir. Polimorfizmler ayrıca iltihaplanmayı tetikleyerek hastalıkların ortaya çıkmasında rol oynar (37,38). Yayınlanmak üzere kabul edilmiş olan araştırmamızda FMF prevalansı ile MIF geninin -173 G/C genotipi arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlıydı. CC genotipine sahip bireyler FMF'ye yatkın görünmektedir. (39) MIF geninin -173 pozisyonundaki C/C polimorfizmi, aşırı iltihaplanma ve bağışıklık yanıtı ile ilişkili olabilir ve FMF'ye yatkınlığa yol açabilir.

Ateroskleroz

Ateroskleroz, arteriyel intimada kolesterol birikiminin neden olduğu aterosklerotik plak oluşumu ile sonuçlanan enflamatuvar bir hastalık olarak tanımlanmaktadır. Damarın intima tabakasındaki hasarlanma sonucunda kolesterol birikmesini takiben köpük hücre oluşumu ve düz kas hücre artışına bağlı olarak plak gelişmektedir (40).

Aterosklerotik lezyon gelişiminde dolaşımda bulunan immün hücrelerin (lenfosit, monosit, makrofaj, endotel ve fibroblast) damar duvarına göçü ve bu bölgedeki enflamasyonun varlığı önemlidir. Aterosklerozun farklı aşamalarında, lökositlerin damar duvarına göçü fonksiyonel türdeki kemokinler ile sağlanmaktadır. MIF kemokinler ile aynı fonksiyonel özelliğe sahip olduğu için kemokin benzeri fonksiyonel sitokin olarak adlandırılır ve bu fonksiyonundan dolayı aterosklerotik vasküler hastalıklarda önemli rol oynamaktadır (41).

Ateroskleroz ile yakından ilişkili olan intima media kalınlık artışı ve MIF ekspresyonu arasındaki korelasyon, sıçan aortasında lipid birikimi, atherojenik bir diyet ile beslenen tavşan ve ilerlemiş karotid arter plaklarında yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir (Korshunov, V, et al 2006). Makrofajların lipopolisakkarit (LPS), TNF- α , ve interferon gama (IFN γ) ile aktive edilmesi sonucunda MIF'in yüksek miktarlarda salgılandığı gösterilmiştir. Bu durum makrofaj türevli MIF'in aterogenezdeki rolünü açıklayabilir (42).

Başka bir çalışmada apolipoprotein-E (Apo-E) eksikliği olan sıçanlarda oluşan aterosklerotik plaklarda en fazla endotel ve köpük hücrelerinde olmak üzere bol miktarda

MIF ekspresyonu gözlenmiştir. MIF inhibe edildiğinde intimal makrofaj hacminin dikkat çekici bir şekilde azaldığı görülmüştür (43). Aynı çalışmada Apo-E eksikliği olan bu sıçanlara MIF antikorı verildiğinde ise aort duvarındaki ICAM-1, TNF- α , CD40 ligand, matriks metalloproteaz-2 ve interlökin-12'nin lokal ekspresyonlarının azaldığı belirlenmiştir.

Bernhagen ve arkadaşlarının yapmış olduğu benzer bir çalışmada MIF'in blokajının ilerlemiş aterosklerozlu sıçanlarda plak gerilemesine, plaklar içerisindeki T-hücrelerinin ve monositlerin azalmasına yol açtığı gösterilmiştir (44).

Sistemik Lupus Eritematozus (SLE)

Sistemik Lupus Eritematozus (SLE) ağırlıklı olarak kadınları etkileyen bir otoimmün enflamatuvar hastalıktır. Böbrekler, eklemler, sinir sistemi ve hematopoetik organlar başta olmak üzere multi organ tutulumu ile birlikte olan multifaktöriyel etyopatogenetik bir hastalıktır (45).

MIF, T ve B lenfositlerin ve endotelial hücrelerin aktivasyonu üzerine etkileri nedeni ile SLE'de immün aktivitenin devamında önemli bir enflamatuvar mediyatör olarak kabul edilir (46).

SLE'li hastalarda MIF düzeylerinin serumda arttığı ve hastalık aktivitesi ile paralellik gösterdiği bildirilmiştir (47).

Obezite ve Diyabet

Obezite, yağ dokusundaki artışın sonucudur. Yağ dokusu adiponektin, leptin gibi hormonlar ile diğer protein sinyal çeşitleri ve yağ dokusu sitokinleri (adipokinler) denilen ürünleri salgılamaktadır. Adipokinler enerji dengesi, lipit ve glukoz metabolizması, anjiyogenez, vasküler yapı ve kan basıncı regülasyonuna katılan yağ hücresi ürünleridir. Bu ürünler, visseral obezite ve enflamasyon, insülin direnci, T2DM ve aterosklerozis gelişiminde de rol alırlar (48).

Obezlerde dolaşımda bulunan MIF, IL-6, TNF α , matriks metalloproteinaz-9 (MMP-9), CRP ve bunların haberci RNA (mRNA) düzeylerinde artışlar görülmüştür (49).

Dandona ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada serum MIF seviyesi ve vücut kitle endeksi arasında anlamlı bir ilişki olduğu ve açlık MIF konsantrasyon değerinin obez kişilerde sağlıklı kişilere oranla önemli ölçüde yüksek olduğu gösterilmiştir (50).

Geniş düzenleyici özelliklerinden dolayı yukarıda bahsedilen hastalıklara ek olarak septik şok, gecikmiş tip hipersensivite, astım, allerjik rinit, enflamatuvar akciğer ve barsak hastalığı ve kanser gibi birçok immün ve enflamatuvar hastalıkta önemli bir mediyatör olarak görev yapmaktadır. Bunların haricinde glomerulonefrit, astım, neonatal respiratuvar distres sendromu, depresif semptomlar gibi daha birçok hastalığın patogenezini de etkilemektedir (16).

Yapılan klinik çalışmalarda, şiddetli sepsis, Crohn hastalığı, ülseratif kolit, akut pankreatit, romatoid artrit, tip 2 diyabet, Guillain Barre sendromu veya multipl skleroz bulunan hastalarda artmış plazma ve serum MIF düzeyleri gösterilmiştir (51).

SONUÇ

Yıllarca süren araştırmalara rağmen, MIF birçok yönden bir muamma olmaya devam etmektedir. Sağlık ve hastalık sırasında birçok hücrede bol miktarda bulunmasına rağmen, MIF, SLE, enflamatuvar artrit, MS, sepsis ve enflamatuvar bağırsak hastalığı gibi çeşitli durumlarda patojen rol alabilir (20,25,26). Bununla birlikte, etkilerinin hala kapsamlı ve sağlam bir açıklama gerektiren yönleri vardır. MIF'in yeni bulunan işlevleri ve hastalıktaki varsayılan rolleri düzenli olarak ortaya çıkarılmakta ve MIF açıkça salgılanan bir faktör olarak hareket ederken, bundan bağımsız olabilecek hücre içi rolleri de barındırmaktadır. İnflammasom aktivasyonunda ve IL-1 ailesi sitokinlerinin salınmasında NLRP3'ün düzenlenmesinde MIF'nin yeni rolü, kritik bir inflamatuvar yolla önemli bir kesişme olduğunu vurgulamaktadır (52,53). Ek olarak, MIF'in çok sayıda hücre içi proteinle etkileşime girdiği (54) ve SOD1 ve insülin için potansiyel şaperon benzeri aktivite gösterdiği ve onu daha temel fizyolojik ve/veya hücre biyolojik süreçlerine bağladığı gösterilmiştir. Bu ilgi çekici molekül için bu çeşitli etki mekanizmaları, bir dizi hastalık durumundaki önemini destekleyebilir. Nihayetinde, hem bir sitokin hem de bir hücre içi efektör olarak MIF'in daha iyi anlaşılması, çeşitli fizyolojik bağlamlarda spesifik fonksiyonları farklı şekilde hedeflememize izin verebilir. Bu da, özellikle daha spesifik, hastalıkla ilgili tahlillerin belirlenmesi yoluyla, MIF hedefleyen ilaç ve tedavilerin geliştirilmesini sağlayabilir.

ETİK BEYANLAR

Hakem Değerlendirme Süreci: Harici çift kör hakem değerlendirmesi.

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

Finansal Destek: Bu çalışma Gaziosmanpaşa Üniversitesi araştırma Fonu tarafından desteklenmiştir (Proje Numarası: 2013/33).

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

KAYNAKLAR

- Baugh J, Donnelly S. Macrophage migration inhibitory factor: a neuroendocrine modulator of chronic inflammation. *J Endocrinol* 2003;179(1):15-23.
- Mitchell R, Bacher M, Bernhagen J, Pushkarskaya T, Seldin MF, Bucala R. Cloning and characterization of the gene for mouse macrophage migration inhibitory factor (MIF). *J Immunol* 1995;154(8):3863-70.
- Donn R, Ray D. Macrophage migration inhibitory factor: molecular, cellular and genetic aspects of a key neuroendocrine molecule. *J Endocrinol* 2004;182(1):1-9.
- Xu L, Li Y, Sun H, et al. Current developments of macrophage migration inhibitory factor (MIF) inhibitors. *Drug Discov Today* 2013;18(11):592-600.
- Kang I, Bucala R. The immunobiology of MIF: function, genetics and prospects for precision medicine. *Nat Rev Rheumatol* 2019;15(7):427-37.
- Esumi N, Budarf M, Ciccarelli L, Sellinger B, Kozak CA, Wistow G. Conserved gene structure and genomic linkage for D-dopachrome tautomerase (DDT) and MIF. *Mammalian Genome*. 1998;9(9):753-7.
- Bucala R. MIF, MIF alleles, and prospects for therapeutic intervention in autoimmunity. *J Clin Immunol* 2013;33(1):72-8.
- Bucala R. MIF rediscovered: cytokine, pituitary hormone, and glucocorticoid-induced regulator of the immune response. *FASEB J* 1996;10(14):1607-13.
- Imamura K, Nishihira J, Suzuki M, et al. Identification and immunohistochemical localization of macrophage migration inhibitory factor in human kidney. *IUBMB Life*. 1996;40(6):1233-42.
- Calandra T, Roger T. Macrophage migration inhibitory factor: a regulator of innate immunity. *Nat Rev Immunol* 2003;3(10):791-800.
- Popa C, van Lieshout AW, Roelofs MF, et al. MIF production by dendritic cells is differentially regulated by Toll-like receptors and increased during rheumatoid arthritis. *Cytokine*. 2006;36(1):51-6.
- Sampey AV, Hall PH, Mitchell RA, Metz CN, Morand EF. Regulation of synovial phospholipase A2 and cyclooxygenase 2 by macrophage migration inhibitory factor. *Arthritis Rheum* 2001;44(6):1273-80.
- Morand E, Leech M, Weedon H, Metz C, Bucala R, Smith M. Macrophage migration inhibitory factor in rheumatoid arthritis: clinical correlations. *Rheumatol* 2002;41(5):558-62.
- Onodera S, Nishihira J, Koyama Y, et al. Macrophage migration inhibitory factor up-regulates the expression of interleukin-8 messenger RNA in synovial fibroblasts of rheumatoid arthritis patients: Common transcriptional regulatory mechanism between interleukin-8 and interleukin-1β. *Arthritis Rheum* 2004;50(5):1437-47.
- Denkinger CM, Metz C, Fingerle-Rowson G, Denkinger MD, Forsthuber T. Macrophage migration inhibitory factor and its role in autoimmune diseases. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2004;52(6):389-400.
- Lue H, Kleemann R, Calandra T, Roger T, Bernhagen J. Macrophage migration inhibitory factor (MIF): mechanisms of action and role in disease. *Microbes Infect* 2002;4(4):449-60.
- Kleemann R, Hausser A, Geiger G, et al. Intracellular action of the cytokine MIF to modulate AP-1 activity and the cell cycle through Jab1. *Nature* 2000;408(6809):211-6.
- Lue H, Thiele M, Franz J, et al. Macrophage migration inhibitory factor (MIF) promotes cell survival by activation of the Akt pathway and role for CSN5/JAB1 in the control of autocrine MIF activity. *Oncogene* 2007;26(35):5046-59.
- Benigni F, Atsumi T, Calandra T, et al. The proinflammatory mediator macrophage migration inhibitory factor induces glucose catabolism in muscle. *J Clin Invest* 2000;106(10):1291-300.
- Benedek G, Meza-Romero R, Jordan K, et al. MIF and D-DT are potential disease severity modifiers in male MS subjects. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017;114(40):E8421-e9.
- Bloom J, Sun S, Al-Abed Y. MIF, a controversial cytokine: a review of structural features, challenges, and opportunities for drug development. *Expert Opin Ther Targets* 2016;20(12):1463-75.
- de Jong YP, Abadia-Molina AC, Satoskar AR, et al. Development of chronic colitis is dependent on the cytokine MIF. *Nat Immunol* 2001;2(11):1061-6.



23. Meazza C, Travaglini P, Pignatti P, et al. Macrophage migration inhibitory factor in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2002;46(1):232-7.
24. Harris J, VanPatten S, Deen NS, Al-Abed Y, Morand EF. Rediscovering MIF: New Tricks for an Old Cytokine. *Trends Immunol* 2019;40(5):447-62.
25. Bae SC, Lee YH. Associations between circulating macrophage migration inhibitory factor (MIF) levels and rheumatoid arthritis, and between MIF gene polymorphisms and disease susceptibility: a meta-analysis. *Postgrad Med J* 2018;94(1108):109-15.
26. Bozza FA, Gomes RN, Japiassú AM, et al. Macrophage migration inhibitory factor levels correlate with fatal outcome in sepsis. *Shock* 2004;22(4):309-13.
27. Avouac J, Gossec L, Dougados M. Diagnostic and predictive value of anti-cyclic citrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Annals of the rheumatic diseases*. 2006;65(7):845-51.
28. Pakozdi A, Amin MA, Haas CS, et al. Macrophage migration inhibitory factor: a mediator of matrix metalloproteinase-2 production in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2006;8(4):R132.
29. Onodera S, Tanji H, Suzuki K, et al. High expression of macrophage migration inhibitory factor in the synovial tissues of rheumatoid joints. *Cytokine*. 1999;11(2):163-7.
30. Onodera S, Kaneda K, Mizue Y, Koyama Y, Fujinaga M, Nishihira J. Macrophage migration inhibitory factor up-regulates expression of matrix metalloproteinases in synovial fibroblasts of rheumatoid arthritis. *J Biol Chem* 2000;275(1):444-50.
31. Kim HR, Park MK, Cho ML, et al. Macrophage migration inhibitory factor upregulates angiogenic factors and correlates with clinical measures in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2007;34(5):927-36.
32. Mikulowska A, Metz CN, Bucala R, Holmdahl R. Macrophage migration inhibitory factor is involved in the pathogenesis of collagen type II-induced arthritis in mice. *J Immunol* 1997;158(11):5514-7.
33. Grateau G. Clinical and genetic aspects of the hereditary periodic fever syndromes. *Rheumatology (Oxford)*. 2004;43(4):410-5.
34. Yilmaz R, Ozer S, Ozyurt H, Erkorkmaz U, Sahin S. Familial Mediterranean fever gene mutations in the inner northern region of Turkey and genotype-phenotype correlation in children. *J Paediatr Child Health* 2009;45(11):641-5.
35. Karadağ ŞG, Ayaz NA. Otoinflamatuvar Periyodik Ateş Sendromları. *Çocuk Derg* 2020;20(1):27-32.
36. Rigante D, Flex A, Federico G, et al. Serum macrophage migration inhibitory factor (MIF) in the intercritical phase of hereditary periodic fevers and its relationship with the MIF-173G/C polymorphism. *Scand J Rheumatol* 2007;36(4):307-10.
37. Nursal AF, Yigit S, Tural E, Kalkan G, Tumer MK, Tekcan A. Macrophage Migration Inhibitory Factor -173GC Variant Might Increase the Risk of Behçet's Disease. *Med Princ Pract* 2018;27(3):285-9.
38. Donn RP, Shelley E, Ollier WE, Thomson W. A novel 5'-flanking region polymorphism of macrophage migration inhibitory factor is associated with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2001;44(8):1782-5.
39. Berdeli A, Mir S, Ozkayin N, Serdaroglu E, Tabel Y, Cura A. Association of macrophage migration inhibitory factor -173C allele polymorphism with steroid resistance in children with nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2005;20(11):1566-71.
40. Fuster V, Moreno PR, Fayad ZA, Corti R, Badimon JJ. Atherothrombosis and high-risk plaque: part I: evolving concepts. *J Am Coll Cardiol* 2005;46(6):937-54.
41. Weber C, Schober A, Zernecke A. Chemokines: key regulators of mononuclear cell recruitment in atherosclerotic vascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24(11):1997-2008.
42. Calandra T, Bernhagen J, Mitchell RA, Bucala R. The macrophage is an important and previously unrecognized source of macrophage migration inhibitory factor. *J Exp Med* 1994;179(6):1895-902.
43. Burger-Kentscher A, Göbel H, Kleemann R, et al. Reduction of the aortic inflammatory response in spontaneous atherosclerosis by blockade of macrophage migration inhibitory factor (MIF). *Atherosclerosis*. 2006;184(1):28-38.
44. Bernhagen J, Krohn R, Lue H, et al. MIF is a noncognate ligand of CXC chemokine receptors in inflammatory and atherogenic cell recruitment. *Nat Med* 2007;13(5):587-96.
45. Crispin JC, Liossis SN, Kis-Toth K, et al. Pathogenesis of human systemic lupus erythematosus: recent advances. *Trends Mol Med* 2010;16(2):47-57.
46. Worthington J. Investigating the genetic basis of susceptibility to rheumatoid arthritis. *J Autoimmun* 2005;25:16-20.
47. Foote A, Briganti EM, Kipen Y, Santos L, Leech M, Morand EF. Macrophage migration inhibitory factor in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2004;31(2):268-73.
48. Vettor R, Milan G, Rossato M, Federspil G. Review article: adipocytokines and insulin resistance. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22 Suppl 2:3-10.
49. Ghanim H, Aljada A, Hofmeyer D, Syed T, Mohanty P, Dandona P. Circulating mononuclear cells in the obese are in a proinflammatory state. *Circulation*. 2004;110(12):1564-71.
50. Dandona P, Aljada A, Ghanim H, et al. Increased plasma concentration of macrophage migration inhibitory factor (MIF) and MIF mRNA in mononuclear cells in the obese and the suppressive action of metformin. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(10):5043-47.
51. Cvetkovic I, Stosic-Grujicic S. Neutralization of macrophage migration inhibitory factor-novel approach for the treatment of immunoinflammatory disorders. *Int Immunopharmacol* 2006;6(10):1527-34.
52. Lang T, Lee JPW, Elgass K, et al. Macrophage migration inhibitory factor is required for NLRP3 inflammasome activation. *Nat Commun*. 2018;9(1):2223.
53. Shin MS, Kang Y, Wahl ER, et al. Macrophage Migration Inhibitory Factor Regulates U1 Small Nuclear RNP Immune Complex-Mediated Activation of the NLRP3 Inflammasome. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(1):109-20.
54. Klug J, Meinhardt A. Towards the MIF interactome. *The MIF Handbook: World Scientific*; 2012. p. 77-99.



Çocuklarda Karın Duvarı Defektleri

Abdominal Wall Defects in Children

Tamer Sekmenli¹, İlhan Çiftçi¹

¹Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi Kliniği, Konya, Türkiye

ÖZ

Karın duvarı embriyonun en son oluşan kısmıdır. Gastrosizis ve omfalosel en sık görülen konjenital karın duvarı defektleridir. Bu anomaliler rutin maternal serum taraması ve fetal ultrasonografi ile sıklıkla antenatal olarak saptanmaktadır. Gastrosizis için prognoz öncelikle barsak yaralanmasının derecesi ile belirlenirken omfalosel için prognoz ek anomalilerin sayısı ve şiddeti ile ilişkilidir. Son yıllarda bu malformasyonlarla doğan yenidoğanların sağ kalımında artış bildirilmektedir. Sonuç olarak, karın duvarı defektleri ve umbilikal bölge patolojilerinde, gerek klinik semptomları, gerekse takip ve tedavi modaliteleri yönüyle, birbirinden farklılıklar göstermektedir. Taniya göre tedavi algoritması değişeceğinden, patolojilerin doğru ve erken tanımlanması prognozda önemli olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Karın duvarı defektleri, çocuk, prenatal tanı, tedavi, prognoz

ABSTRACT

The abdominal wall is the latest forming part. Gastroschisis and omphalocele are the two most common congenital abdominal wall defects. Both are frequently detected antenatally with routine maternal serum screening and fetal ultrasound. Prognosis for gastroschisis is primarily determined by the degree of bowel injury, whereas prognosis for omphalocele is related to the number and severity of associated anomalies. Recent reports revealed an improved prognosis for infants with these malformations. In conclusion, defects of the abdominal wall and pathologies of the umbilical region show differences both in terms of diagnosis and treatment modalities. Since treatment modalities will change according to diagnosis, early and definitive diagnosis of pathologies will have a vital impact on prognosis.

Keywords: Abdominal wall defects, children, prenatal diagnosis, treatment, prognosis

GİRİŞ

Vücut gelişimi sırasında, karın duvarı embriyonun en son oluşan kısmıdır. Fizyolojik olarak barsakların karın içine geri dönüşünün ardından, karın ön duvarındaki göbek açıklığı birbirine dik iki eksenle kranial kaudal, her iki yandan ortaya doğru ilerleyen dört embriyonik kıvrım tarafından kapatılır (1). Bu fasiya dokusunun kapanmasının gecikmesi umbilikal herni, fakat karın duvarının tam tabaka kapanmaması ise omfalosel olarak karşımıza çıkar. Bunların yanı sıra karın duvarının kapandığı fakat karın duvarı ile göbek kordonu arasında ve kordonun sağ tarafında meydana gelen kesesiz defekt ise gastrosizis olarak adlandırılır.

Karın duvarı kapanmasının dışında, umbilikusda göbek kordonunu oluşturan yapılara ait patolojilere de rastlanılmaktadır. Karın duvarı defektlerinden en yaygını Gastrosizis ve Omfaloseldir. Tıp literatüründe ilk kez gastrosizis ve omfalosel 16. ve 17. yüzyılda tanımlanmış olmasına rağmen 20. yüzyılın ortalarına kadarmalesef bu hastalar tedavisiz kalmıştır (2).

Antenatal Tanı: Genel olarak ikinci trimestride ölçülen maternal alfa fetoprotein (AFP) hem gastrosizisde hemde omfalosel için ortalama %89 oranında duyarlı bir parametridir. AFP değeri omfalosele göre gastrosizisde biraz daha yüksektir (3). Ancak

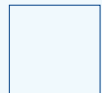
Corresponding Author: Tamer Sekmenli

Address: Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi Kliniği, Kampüs, Konya, Türkiye

E-mail: dr_sekmenli@hotmail.com

Başvuru Tarihi/Received: 12.12.2020

Kabul Tarihi/Accepted: 25.12.2020



spina bifida gibi anomalilerde maternal AFP düzeyi yükseleceğinden, amniyon sıvısındaki asetilkolinesteraz/psödokolinesteraz oranına bakılması önerilmektedir. Bu oran spina bifida da daha yüksek değerler gelirken, karın duvarı defektlerinde daha düşük olarak çıkar (4). Karın duvarı defektlerini fetal USG ile 14.-17. haftadan sonra güvenilir sonuçlar elde edilebilir (5). Antenatal dönemde omfaloselli fetüsler başka ek anomali ve kromozom anomalileri yönünden amniosentez yapılmalıdır. Saptanan anomaliler ve prognoz hakkında aileye bilgi verilmeli, görüşülen ailelerin %30'da gebeliği sonlandırılmasını istediği bildirilmiştir (7).

Gastroşizis

Eski Yunanca'da "yarık karın" anlamına gelen gastroşizis, 5 bin canlı doğumda bir görülür. Genelde göbek kordonunun karın duvarı ile daha zayıf olarak yapıştığı sağ tarafında kese ile karın duvarı arasında meydana gelen ayrılmadan, karın içi organlarının dışarı çıkması ve amniyon sıvısı ile teması sonucu barsak duvarında ödem, konjesyon ve fibrin birikmesiyle ortaya çıkan bir tablodur. Epidemiyolojik çalışmalarda gastroşizisli bebeklerin küçük yaş annelerin bebeklerinde ya da düşük sosyoekonomik düzeydeki ailelerde daha sık görüldüğü bildirilmiştir (7). Karın içi organlarının, göbek kordonunun sağ tarafı ile karın duvarı arasındaki 2-5 cm'lik defekten kesesiz olarak evatrasyonudur (8). Karaciğer nadiren defektin dışında yer alır. Bu durumun varlığı kötü prognoz belirtisidir (9). Prematurite ve düşük doğum ağırlığı %50-75 arasındadır (10). Ancak omfoloselin aksine gastroşizisde ek anomali ve kromazom anomalilerine çok nadir rastlanır (11). İlk trimesterde kullanılan aspirin ibuprofen ve psödoefedrin gibi ilaçların gastroşizis sıklığı arasında ilişki olduğu bildirmiştir (12).

Gastroşizis prenatal USG ile tanı koyulur. Omfaloselden farkı karın dışındaki organların üzerinin zarla örtülü olmamasıdır. Bu nedenle yeni doğanlarda tanısı en kolay koyulacak acil tabloyu oluşturur. Mortalite üzerinde en etkilifaktörlerden prematurite, düşük doğum ağırlığı, kötü tranport koşullarından dolayı hipotermi ve sepsis olduğu bildirilmiştir (13). Böyle bir hasta ile karşılaşıldığında ilk iş olarak hastanın barsaklarının kontaminasyonu engellecek şekilde steril bir serum seti içine yerleştirilmesi ve daha sonra dış ortamla temas eden yüzey genişliği nedeniyle oluşacak ısı kaybı engellemek için gerekli önlemler alındıktan sonra en yakın Çocuk Cerrahisi merkezine sevk edilmesi gerekir. Bu hastalara N/G sonda takmak faydalı olabilir fakat hem yeni doğan olması nedeniyle sıvı ihtiyacının fazla olmaması ve hem de genellikle düşük doğum ağırlıklı bebek olmaları nedeniyle serum takmak güç olacağı için defalarca serum takmaya çalışmak, hastanın ısı kaybına neden olur. Böyle hastalarda hipotermi, major anomalili bir bebek için damar yolu açılmamasından çok daha tehlikelidir. Hipoproteinemi nedeniyle verilecek toplam sıvı miktarının %75'inin kristalloid %25'in koloid sıvılar olması önerilir. Koloid sıvı olarak 20 ml/kg dozunda taze don-

muş plazma yada %5'lik albumin kullanılabilir (9). Geniş spektrumlu antibiyotiklere de başlanır (ampisilin 100mg/kg+Gentamisin 2.5 mg/kg). Damar yolu redüksiyon işlemi sonrasında vena kavanın sıkışacağı dikkate alınarak üst ekstremiteden açılmalıdır. Bu hastalarda aynı zamanda karın dışında kalan barsakların normal fonksiyonlarını kazanması zaman alacağı için erken dönemde parenteral hiperalimentasyona başlanılmalıdır.

Kabul edilen primer tedavi cerrahi olarak karın duvarının kapatılmasıdır. Barsakların fazla miktarda olması ve ödem, fibrin ve konjesyon nedeniyle karın içine yerleştirilememesi durumlarında silastik torbalar karın duvarına dikilerek karın iç hacminin artırarak barsakların yerleştirilmesine yardımcı olmaktadır. Sentetik protezlerin kullanıldığı evreli onarımda sepsis riski yüksektir (14). Bianchi ve arkadaşlarının tarif ettiği anesteziiz elektif geciktirilmiş redüksiyon, bebek doğduktan 4-5 saat sonra yapılması tavsiye edilmektedir. Bebek bu süreyi belden aşağıya geçirilen plastik torba içinde yan yatarak geçirmektedir (15). Ameliyat sonrası bebek en az 1-2 gün mekanik ventilasyon desteği verilmeli, barsak peristaltik hareketlerinin başlaması 2-3 haftayı bulabileceğinden santral TPN desteği verilmelidir.

Omfalosele

Karın duvarını oluşturan mezenşimal yapıların ilerlememesi sonucu göbek ve çevresinin dışta amniyon zarı içerde peritondan meydana gelen ve ucundan göbek kordonunun çıktığı bir zarla örtüldüğü major bir anomalidir.

Omfalosele, 1/10000 sıklıkla görülür. Prenatal USG ile tanı koyulur. Beckwith Wideman sendromu, hipotroidi, konjenital kalp hastalıkları gibi bir dizi hastalıkla beraber eşlik edebilir (7). Fallot ve ASD en sık görülenleridir. Cantrell pentoloji, ektopia kordis, karın üst tarafı defektlerinde sternal, diafragmatik, perikardial ve kardiak defektlerle birlikte bulunur (16). Antenatal tanı koyulmuş hastalarda %30-54 sıklığında 13, 15, 16, 18 bazen 21 trizomi gibi anomaliler eşlik eder (17). Alt karın duvarı defektlerinden ekstrofi vezika ve veziko intestinal fissürle beraber bulunur. Karın duvarındaki defektin 4 cm den küçük olması halinde umbilikal kord hernisi adını alır. Umbilikal kord hernisi, opere edilmeden kendiliğinden epitelize olarak, dev bir umbilikal herni halinde olmasına "cutis navel" adı verilir (18).

Eğer tedavi sırasında kese yırtmış ise ısı ve sıvı kaybı gastroşizisle aynı ciddiyettedir. Mide dekompresyonu için NG sonda takılmalı, mekonyum boşaltılması için asetilsistein katılmış ılık serum fizyolojikle boşaltıcı lavman yapılmalıdır. Omfalosele kesesi serum fizyolojikle ıslatılmış steril gazlı bezlerle örtülmelidir. Cerrahisinde primer olarak kesenin çıkarılarak karın duvarının kapatılmasıdır. Bu genelde çapı 4-6 cm'lik omfaloselerde organların karın içine itilmesinin ardından primer onarım mümkündür. Barsaklar batına yerleştirilmeden önce atrezi, rotasyon anomalileri yönünden kontrol

edilmelidir. Eğer primer onarım sırasında arteriyel tansiyon düşüyor, nabız yükseliyor, intragastrik yada intravesical basınçlar 20 mmHg'nin üzerine çıkıyorsa primer onarımdan vazgeçilmelidir (19). Primer onarımın mümkün olamaması durumlarında fasiyanın açık bırakılarak deri flebiyle örtülerek ventral herni haline dönüştürülmesi, defektin çok büyük olan olgularda karın duvarının silastik torba ile kapatılarak karın içi organlarının karın içine yerleşmesi (silastik silo yöntemi) beklenir veya kese üzerine antiseptik maddeler sürerek granülasyon dokusu (konservatif tedavi) ile kesenin kapanması sağlanır. Kromozom anomalisi veya kardiyak defektleri olan, akciğer hipoplazisi ya da dev omfoloseli olan olgularda mortalite yüksektir.

Umbilikal Herni

Umbilikal herni, embriyo göbek çevresinde kese ağzı tarzında büzülerek karın duvarını oluşturur fakat göbekte, göbek kordonunun geçebileceği bir açıklık kalmaktadır. Göbek açıklığının doğuma kadar yaşam için kapanmaması gerekir. Karın duvarı kapandıktan sonra göbek kordonunun geçtiği fasiyadaki açıklık normalde göbek kordonunun düşmesi ile kapanır. Bazı durumlarda fasiyanın kapanması gecikir ve periton bir kese içinde karın içi organları fıtıklaşarak umbilikal herniyi oluştururlar (20). Yeni doğan ve bebeklerde sık karşılaşılan bu tabloya iki yaşından sonra nadiren rastlanılır. Umbilikusdaki 1.5-2 cm'den daha geniş defektlerde kendiliğinden kapanma ihtimali düşüktür (21). Genel olarak, hipotroidi, trizomiler, depo hastalıkları ve bağ dokusu hastalıklarında sık ve daha ciddi boyutlarda görülür. Fasiyadaki açıklık iki yaşına kadar kendiliğinden kapanabileceği için, iki yaşına kadar beklenilir. İki yaşından sonra büyük defektler kapatılır 1,5 cm'den küçük defektlerin okul öncesine kadar kendiliğinden kapanmasını bekleyebiliriz (22).

Epigastrik Herni

Epigastrik herni ise, umbilikus ile sternum arasında rektus fasialarının birleşme bölgesi, linea albadaki fascia defektlerinden oluşan fıtıklaşmalardır. Defektin içinde preperitoneal yağ dokusu girer. Kendiliğinden kapanmaz. Cerrahi olarak bu olgulardaki defektler onarılmalıdır.

Diastatis Rekti

Diastatis rekti, göbek üstündeki heriki rektus adelesi arasındaki linea albanın zayıflığı sonucu, ıkınmayla ince uzun bir fıtıklaşma belirginleşir. Klinik bir sorun olmayan bu bozukluğun giderilmesi daha çok kozmetik endikasyonlara bağlıdır. Ancak takipler sonrasında birçoğuna müdahale gerekmez.

Spigelian Herni

Karın ön duvarında göbek alt lateralinde karın duvarını oluşturan kas ve fasiya katmanlarının birleşim yerinde görülen bir fıtık şeklidir. Daha çok kız çocuklarında ve sağ tarafta görülür. Olguların %20'de strongülasyon olur (23).

Umbilikal Anomaliler

Umbilikal akıntı; göbekten sarı, mukuslu, kanlı veya safralı akıntı nedeniyle bebeklerin çamaşırlarının kirlenmesi sık karşılaşılan şikayetlerdir. Umbilikal kordun artığı veya vitellin kanal ile urakus artıkları bu akıntılara sebep olurlar. Vasküler artıklar da oblitere olmazsa veya enfekte olursa aynı tabloyu oluşturur.

Omfalit, yeni doğan döneminde umbilikusun kontamasyonu ile ortaya çıkan ciddi bir patolojidir. Sepsise dönüşebilir.

Umbilikal granülom, kordun düşmesi ile oluşan granülasyon dokusunun hipertrofiye olmasıdır. Bebeğin çamaşırlarının kanlanması ile anlaşılır. Küçük olanları etraf cilde bulaştırmadan gümüş nitrat kalemiyle dikkatlice koterize etmek gerekir. Daha büyüyük polip şeklini alanların kökünden bağlanması gerekir. Eksizyon sonrası akıntı devam ediyorsa, urakal sinüs, patenat urakus gibi nedenler mutlaka araştırılmalıdır.

Vitellin Kanal Artıkları

İntrauterin yaşamda gastrointestinal sistemle yolk kesesini birleştiren kanaldır. Barsaklar karın içine döndükten sonra kaybolur. Bu kanalın kısmen veya tamamen kaybolmaması sonucu çeşitli patolojiler gelişir. Kanalin tamamen açık kalması, Patent omfalomezenterik kanal adını alır ve göbekten gaita çıkışı ile tanı koyulur. Barsağa yakın kısmının açık kalması diğer kısmının kaybolması Meckel divertikülü adını alır. İleride kanama, enfeksiyon ve perforasyonlara sebep olur. Kanalin oblitere olup bant şeklinde sebat etmesi vitellin bant adını alır ve barsak obstrüksiyonlarına sebep olur. Kanalin iki ucunun kapanıp orta kısmının kapanmaması vitellin kist adını alır ve intraabdominal kitle olarak karşımıza çıkar. Umbiliku- sa yakın kısmının açık kalması diğer kısımlarının kapanması sonucu umbilikal sinüs meydana gelir ve enfeksiyona sebep olur (24). Ayrıca umbilikusda poliplere sebep olur ki bunlar barsak mukozası bulunduran granülomlardır.

Tedavi, cerrahi olarak çıkarılmalıdır. Zira barsak mukozası dışında ektopik pankreas ve mide mukozası da bulunabilir ve çeşitli komplikasyonlara sebep olurlar.

Urakal Kanal Artıkları

İntrauterin yaşamda allantois ile yolk kesesini birleştiren kanaldır. Tamamen kaybolmaz ve mesane kubbesinden göbeğe doğru uzanan ligament olarak kalır. Urakusun tümüyle açık kalmasıyla patent urakus, oluşur- ve göbekten idrar gelir. Distalinin kapanıp, proksimalinin açık kalması mesane kubbesinde urakal divertikül gelişir. Her iki ucunun birden kapanmasıyla göbekte mesane arasında urakal kist gelişir (25). Tedavisi cerrahi olarak çıkarılmasıdır. Ameliyattan önce mesane çıkışında obstrüksiyon olup olmadığı kontrol edilmelidir.

SONUÇ

Karın duvarı defektleri ve umbilikal bölge patolojilerinde, gerek klinik semptomları, gerekse takip ve tedavi modaliteleri yönüyle, birbirinden farklılıklar göstermektedir. Tanıya göre tedavi algoritması değişeceğinden, patolojilerin doğru ve erken tanımlanması, prognozda önemli olacaktır. Doğru tanımlama ve sınıflandırmalar, doğum öncesi anne ve babaya daha sağlıklı bilgiler vermeyi sağlarken, tedavi sürecindeki multidisipliner yaklaşımda başarıya götürebilir. Bu nedenle iyi prognoz beklenen bebeklerin prenatal dönemde belirlenmesi önemlidir. Bu hastalar yüksek riskli gebelik olarak kabul edilmeli, yakın takibe alınmalı, pediatrik cerrahi ve neonatal yoğun bakım ünitelerinin bulunduğu merkezlere sevk edilmelidir.

ETİK BEYANLAR

Hakem Değerlendirme Süreci: Harici çift kör hakem değerlendirmesi.

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

Finansal Destek: Bu çalışma Gaziosmanpaşa Üniversitesi araştırma Fonu tarafından desteklenmiştir (Proje Numarası: 2013/33).

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

KAYNAKLAR

1. Sadler TW. Langman's Medical embryology. Ninth Edition, Baltimore, Williams&Wilkins, 2004, pp.251-252.
2. Stovroff MA, Teague WG. Omphalocele and gastrochisis. In Ziegler MM, Azizkhan RG, Weber TR (eds): Operative pediatric Surgery. New York, McGraw-Hill, 2003, pp.525-535.
3. Palomaki GE, Hill LE, Knight GJ, Haddow JE, Carpenter M. Second-trimester maternal serum alpha-fetoprotein levels in pregnancies associated with gastroschisis and omphalocele. Obstet Gynecol. 1988;71(6 Pt 1):906-9.
4. Burton BK. Positive amniotic fluid acetylcholinesterase: distinguishing between open spina bifida and ventral wall defects. Am J Obstet Gynecol. 1986;155(5):984-6.
5. Brown DL, Emerson DS, Shulman LP, Carson SA. Sonographic diagnosis of omphalocele during 10th week of gestation. AJR Am J Roentgenol. 1989;153(4):825-6.
6. Hughes MD, Nyberg DA, Mack LA, Pretorius DH. Fetal omphalocele: prenatal US detection of concurrent anomalies and other predictors of outcome. Radiology. 1989;173(2):371-6.
7. Calzolari E, Bianchi F, Dolk H, Milan M. Omphalocele and gastroschisis in Europe: a survey of 3 million births 1980-1990. EUROCAT Working Group. Am J Med Genet. 1995;58(2):187-94.
8. Kim SH. Omphalocele. Surg Clin North Am. 1976;56(2):361-71.
9. Donnellan WL. Gastroschisis. In Donnellan WL et al. (eds): Abdominal Surgery of Infancy and Childhood, Harwood Academic Publishers, Luxembourg, 1996, pp28/1-13.
10. Moore TC, Khlad N. An international survey of gastroschisis and omphalocele (490 cases): Nature and distribution of additional malformations. Relative incidence, pregnancy and environmental factors. Pediatr Surg Int 1986;1: 46

11. Chen CP, Liu FF, Jan SW, Sheu JC, Huang SH, Lan CC. Prenatal diagnosis and perinatal aspects of abdominal wall defects. Am J Perinatol. 1996;13(6):355-61.
12. Torfs CP, Katz EA, Bateson TF, Lam PK, Curry CJ. Maternal medications and environmental exposures as risk factors for gastroschisis. Teratology. 1996;54(2):84-92.
13. İskit SH, Kıyan G, Tuğtepe H, Özel K, Dağlı TE. Gastroschisis olgularında mortaliteyi etkileyen unsurlar. Pediatrik Cerrahi Derg 1997;11:64-8.
14. Swartz KR, Harrison MW, Campbell JR, Campbell TJ. Selective management of gastroschisis. Ann Surg. 1986;203(2):214-8.
15. Bianchi A, Dickson AP, Alizai NK. Elective delayed midgut reduction-No anesthesia for gastroschisis: Selection and conversion criteria. J Pediatr Surg. 2002;37(9):1334-6.
16. Spitz L, Bloom R, Milner S, Levin SE. Combined anterior abdominal wall, sternal, diaphragmatic, pericardial, and intracardiac defects: a report of five cases and their management. J Pediatr Surg. 1975;10(4):491-6.
17. Reddy VN, Aughton DJ, DeWitte DB, Harper CE. Down syndrome and omphalocele: an underrecognized association. Pediatrics. 1994;93(3):514-5.
18. Scherer LR 3rd, Grosfeld JL. Inguinal hernia and umbilical anomalies. Pediatr Clin North Am. 1993;40(6):1121-31.
19. Heifetz CJ, Bilsel ZT, Gaus WW. Observations on the disappearance of umbilical hernias of infancy and childhood. Surg Gynecol Obstet. 1963;116:469-73.
20. Zinner MJ, Schwartz SI: Hernias. In Ellis H (ed): Main-got Abdominal Operations (10th ed). Norwalk, CT, Apple-ton&Lange, 1997.
21. JonaJZ: Umbilical anomalies. In Raffensperger JG (eds): Swenson's Pediatric Surgery, Fifth Edition, Connecticut, Appleton&Lange, 1990, pp.189-198.
22. Irving IM: Umbilical abnormalities. In Lister J and Irving IM (eds): neonatal Surgery, Third Edition, London, Butterworth&Co Ltd, 1990, pp.376-402.
23. Schuster SR: Omphalocele and Gastroschisis. In Welch KJ, Randolph JG, Ravitch MM, O'Neill JA and Rowe MI (eds): Pediatric Surgery, Chicago, Year Book Medical Publishers, Inc. 1986, pp 740-763.
24. Schuck RJ, Sturm B, Deeg KH, et al. Intra-abdominal pressure monitoring in newborns with gastroschisis, omphalocele and diaphragmatic hernia. Pediatric surg Int 1989;4:245-8.
25. Skandalakis JE, Gray SW, Ricketts R: The anterior abdominal wall. In Skandalakis JE, Gray SW (eds): Embry-logy for Surgeons (2nd ed), Baltimore, Williams&Wilkins, 1994, p.540.



Çocukluk Çağı İdrar Yolu Enfeksiyonlarına Yaklaşım

Approach to Childhood Urinary Tract Infections

Rıza Yılmaz

¹Dr. Ali Kemal Belviranlı Kadın Doğum ve Çocuk Hastanesi, Konya, Turkey

ÖZ

İdrar yolu enfeksiyonları (İYE), üst solunum yolu hastalıklarından sonra en sık görülen çocukluk çağı hastalıkları grubudur. İdrar yolu enfeksiyonuna zamanında teşhis konulup tedavi uygulanmaz ise renal skara ve kronik böbrek yetmezliğine neden olabilir. Ülkemizde çocukluk çağı kronik böbrek yetmezliğinin ve hipertansiyonun en önemli nedeninin vezikoüreteral reflü (VUR) zemininde oluşan İYE olduğu unutulmamalıdır. Çocukluk çağı İYE'lerin akut morbidite ve uzun dönem sekelleri en aza indirmek için hızlı, uygun ve detaylı bir inceleme gerekmektedir. Özellikle tekrar eden ve altında VUR, obstrüksiyon gibi anatomik bozuklukların olması ciddi komplikasyonlar açısından önemlidir. Ülkemizde tekrarlayan İYE'ye bağlı kronik böbrek yetmezliği halen önemli yer tutmaktadır. Bu nedenle hastaların erken tanı ve tedavisi ile renal hasar önlenebilir veya azaltılabilir.

Anahtar Kelimeler: İdrar yolu enfeksiyonu, antibiyotik direnci, çocukluk çağı

ABSTRACT

Urinary tract infections (UTI) are the most common childhood diseases group after upper respiratory tract diseases. If the urinary tract infection is not diagnosed and treated in time, it may cause renal scarring and chronic kidney failure. It should be kept in mind that the most important cause of chronic renal failure and hypertension in childhood in our country is urinary tract infections that occur on the background of vesicoureteral reflux. A rapid, appropriate and detailed examination is required to minimize acute morbidity and long-term sequelae of childhood UTIs. Especially recurrent and underlying anatomical disorders such as vesicoureteral reflux and obstruction are important in terms of serious complications. Chronic kidney failure due to recurrent UTIs still has an important place in our country. Therefore, renal damage can be prevented or reduced by early diagnosis and treatment of patients

Keywords: Urinary tract infection, antibiotic resistance, childhood

GİRİŞ

İdrar yolu enfeksiyonu böbrek, üreter, mesane ve üretradan oluşan üriner sistemin herhangi bir yerindeki bakteri varlığı olarak tanımlanır. Üst solunum yolu enfeksiyonlarından sonra en sık görülen çocukluk çağı enfeksiyon hastalığı grubudur (1). İlk İYE ve rekürren İYE'de en sık izole edilen üropatojen *Escherichia coli*'dir. Bunun dışında birçok bakteri, mantar ve virüsler de İYE'ye neden olabilir (2-4). İdrar yolu enfeksiyonları yenidoğan dönemi sonrasında kız çocuklarında, erkek çocuklarına oranla daha sık saptanmaktadır (5).

İdrar yolu enfeksiyonlarının sınıflaması çocukluk çağı akut veya tekrarlayıcı, komplike veya komplike olmayan

ya da üst ve alt üriner sistem enfeksiyonları olarak yapılmaktadır (6).

Tedavi ise hastanın kliniği, yaşı, komplike veya komplike olmayışı, alt veya üst İYE oluşuna göre düzenlenir (7). Koruyucu antibiyotik tedavisi rekürren İYE geçiren, altta yatan anatomik ve fonksiyonel patolojileri olan hastalarda İYE tekrarlamasını önlemek ve buna bağlı olarak da böbrek hasarının engellenmek amacıyla önerilmektedir. Profilaktik amaçlı olarak kullanılacak olan ilacın mikroorganizmalara karşı direnç gelişimine yol açmamasına, uygulanması ile istenen etkinin elde edilmesine, yan etkilerinin az olmasına ve düşük maliyetli olmasına dikkat edilmelidir (8).

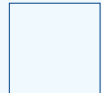
Corresponding Author: Rıza Yılmaz

Address: Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanı, Dr. Ali Kemal Belviranlı Kadın Doğum ve Çocuk Hastanesi, Konya, Turkey

E-mail: rza_yilmaz@yahoo.com

Başvuru Tarihi/Received: 05.12.2020

Kabul Tarihi/Accepted: 28.12.2020





Ülkemizde çocukluk çağında kronik böbrek yetmezliğinin ve hipertansiyonun en önemli nedeninin VUR zemininde oluşan İYE'nin neden olduğu unutulmamalıdır (9).

EPİDEMİYOLOJİ

Çocukluk çağında İYE erişkinlere oranla daha sık rastlanmakla beraber çocukluk çağının ilk 10 yıllık periyodunda saptanma oranı %10 kadardır (10,11).

İdrar yolu enfeksiyonlarına yenidoğan dönemi dışında yaşa bakılmaksızın kız çocuklarda, erkek çocuklara oranla daha sık rastlanmaktadır. Yenidoğan dönemide ise doğumsal üriner sistem patolojilerinin erkek çocuklarında daha fazla olması nedeniyle İYE riski daha fazla olmakla beraber prevalansı 1.4/100.000 civarında saptanmıştır. Yenidoğan döneminde gelişen İYE'nin %80'ni erkek, %20'si de kız çocuklarında gözlenmiştir (2).

Altı ayın altında sünnetli erkek çocuklarında İYE'nin, sünnetsiz erkek çocuklarına oranla 10 kat daha fazla olduğu gözlenmiştir (12,13). Çocukluk döneminde İYE'nin erkek çocuklarında %2, kız çocuklarında ise %8 olarak dağılım gösterdiği saptanmıştır (14). Bunun sebebi olarak da kız çocuklarında üretranın daha kısa olması sebebiyle gaita kontaminasyonu ile asendan yolla enfeksiyonun kolaylıkla oluşması gösterilmiştir (15).

Çocuklarda rekürren İYE'den söz etmek için ilk enfeksiyonu takiben 6 ay içinde 2 veya daha fazla, 1 yıllık zaman içinde ise 3 veya üzerinde İYE'nin olması gerekmektedir. İlk İYE sonrasında kız çocuklarının %40-60'ında, erkek çocuklarının ise %20-30'unda İYE'nin tekrarlama riski mevcuttur (16).

Nozokomiyal İYE, çocuklarda hastane kaynaklı enfeksiyonlar içinde üçüncü sırada yer almaktadır (17,18). İdrar yolu enfeksiyonları çocukluk döneminde hasta kaynaklı enfeksiyonların %13'ünü oluşturmaktadır (19). Nozokomiyal İYE'nin %85'i kateterizasyona, %5-10'nu ise ürolojik girişimlere bağlı olarak meydana gelmiştir (19).

ETYOLOJİ

İdrar yolu enfeksiyonlarında en sık izole edilen etkenler gram negatif bakteriler iken bunlar arasında ise %80-90 oranıyla ilk sırada *Escherichia coli* (*E. coli*) (serotip 1, 2, 4, 6, 7, 8, 16, 18, 75, 150) yer almaktadır (20). *E. coli* enfeksiyon oluşturma yeteneği nedeniyle asemptomatik bakteriüriden, piyelonefrite kadar geniş bir klinik tabloya neden olmaktadır. İlk İYE geçirenlerde en sık izole edilen etken *E. coli* iken rekürren İYE'de bu sıklığın giderek azaldığı gözlenmiştir. İdrar yolu enfeksiyonlarında izole edilen diğer bakteriler arasında *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*, *Enterococcus spp.*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Haemophilus influenzae* ve B grubu streptokok sayılabilir (21). *Proteus*, 1 yaş altında özellikle de erkek çocuklarda sünnet derisinin iç kısmında çoğalarak İYE'nin yaklaşık %30'unun oluşumundan sorumludur (21). İdrar yolu enfeksiyonlarına

virüsler ve mantarlarda sebep olabilirler. Çocuklarda özellikle adenovirüs tip 11 ve 21'in hemorajik sistite neden olduğu saptanmıştır (22). Hematüri, kronik İYE ve steril piyüri nedenleri arasında *Mycobacterium tuberculosis* de sayılabilir (23). *Enterococcus spp.* ve *Staphylococcus spp.* İYE'de en sık saptanan gram pozitif bakteriler olup özellikle %5 oranında asemptomatik bakteriüri çocuklarda saptanmıştır (21). İdrar yolu enfeksiyonlarına en sık neden olan mantar türü kandidalardır. Mantar enfeksiyonlarına zemin hazırlayan faktörler arasında; kateterizasyon, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı ve diabetes mellitus gibi kronik hastalıklar sayılabilir (24).

PATOGENEZ

Mikroorganizmaların üriner sisteme ulaşmasının başlıca dört yolu olup bunlar içinde de yayılım en sık olarak asendan yolla olmaktadır (25).

1) Asendan Yol

Laktobasiller, koagülaz negatif stafilokok ve %25 aerobik bakteriler normalde üretra, periüretal ve vajen girişinde en sık kolonize olan bakterilerdir (26). Bu bakteriler, üropatojenlere karşı savunma görevi üstlenir (27). Antibiyotik kullanımı, kişisel temizlik alışkanlıkları ve hormonal değişiklik sebebiyle doğal flora dengesinin bozulması sonucunda bu bölgeye yerleşen üropatojenler asendan yolla mesaneye ulaşır (28). Üriner sisteme asendan yolla yayılım gösteren en sık mikroorganizma %80-90 oranında *E. coli*'dir (27). Üropatojenlerin asendan yolla mesaneye ulaşımını kolaylaştıran etkenler arasında en önemli olanı anatomik özelliklerdir. Bu yüzden kız çocuklarda İYE'nin daha sık görülmesinin en önemli nedeni üretranın kısa ve düz oluşunun yanında anüse yakınlığıdır (20). Yaşamın ilk bir yıllık döneminde üropatojenlerin asendan yolla yayılım gösterdiğini düşündüren bir diğer durumda sünnetsiz erkek çocuklarında, sünnetli erkek çocuklarına oranla on kat, kız çocuklarına oranla 20 kat fazla İYE saptanmasıdır (29).

2) Hematojen Yol

İdrar yolu enfeksiyonuna bağlı bakteriyeminin yenidoğan döneminde sıklığı (30). Yenidoğanlarda hematojen yolla en sık yayılım gösteren üropatojen *E. coli* iken yenidoğan dönemi sonrasında ise en sık saptanan mikroorganizmalar ise *Salmonella*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Staphylococcus spp.*, virüsler, kandidalar ve sistosomalar (29).

3) Lenfojen Yol

Üropatojenlerin üriner sisteme yayılım yollarından biri olarak düşünülmesine rağmen yeterli bir kanıt gösterilememiştir (31-32). Yapılan birçok araştırma sonrasında mesane ile böbrek arasındaki lenfatik kanallar saptanmış olup özellikle üriner sistemde oluşan obstruksiyonlar sonrasında üropatojenin yayılımında asendan yolla birlikte lenfatik yolunda rol oynayabileceği düşünülmüştür (33,34).

4) Komşuluk Yolu

Bağırsakta lokalize olan anaerop patojenlerle olur (7).

İdrar Yolu Enfeksiyonlarına Zemin Hazırlayan Faktörler;

- A) Konağa ait olan faktörler
- B) Üropatojene ait olan faktörler

A) Konağa Ait Olan Faktörler;

Rekürren İYE, üropatojene ait faktörlerden çok konağa ait savunma sisteminin yetersiz olmasına bağlı olarak meydana gelir. Konağa ait koruyucu faktörler arasında immünolojik savunma mekanizmaları, mesaneye, üretere ve böbreğe ait savunma mekanizmaları, idrarın özellikleri, periüretal flora, fizyolojik ve anatomik faktörler sayılmaktadır (32).

1) Perineal ve Üretral Faktörler

Normalde gaita florasında bulunan anaerop ve aerop mikroorganizmalar periüretal bölgeye kolonizedirler (35). İdrar yolu enfeksiyonlarının meydana gelebilmesi için gram negatif bakteriler, başta *E. coli* olmak üzere bu bölgedeki normal florayı bozarak bu bölgeye yerleşmesi gerekmektedir. Periüretal ve üroepitel bölgede üropatojenlerin kolonize olabilmesi için konağın reseptör dansitesi ve afinitesi önemli bir etken olup kişinin enfeksiyona duyarlılığının belirlenmesinde önemli bir yer tutar (20,36).

2) İdrarın Özellikleri

İdrarın 37°C olması mesaneye ulaşabilen patojenlerin kolayca çoğalabilmeleri için uygun bir ortam oluşturmaktadır. İdrarın, idrar yolu enfeksiyonlardan koruyan antibakteriyal özellikleri içinde: idrarın osmolaritesi (<250 veya >600 mOsm/kg), idrar pH'sı (<5.5 veya >8) ve içermekte olduğu Tamm-Horsfall proteinleri, oligosakkaritler, hippurik asit olarak sayılabilir. Anaerop bakteriler gaita florasında fazla miktarda bulunmalarına rağmen nadiren İYE'ye sebep olmaktadır. Bununda en önemli sebebi ise idrarın oksijen basıncının böbreklerde ve mesanede yüksek olmasıdır (37).

3) Mesaneye Ait Savunma Faktörleri

Asendan yolla mesaneye ulaşan her üropatojen İYE'ye sebep olmaz. Mesaneye ulaşan mikroorganizmalar mesanenin savunma mekanizmaları tarafından etkisiz hale getirilir (8). Mesaneye ait en önemli savunma mekanizması mesanenin belli aralıklarla ve tam olarak boşalmasıdır. Bundan dolayı rekürren İYE ile işeme fonksiyon bozuklukları arasında ilişki bulunmuştur (38). Benzer şekilde kabızlıkta da mesanenin tam olarak boşalamamasına bağlı olarak gelişen işeme fonksiyon bozuklukları rekürren İYE'ye sebep olmaktadır (39).

4) Üretere Ait Özellikler

İdrar, mesaneye üreterin peristaltizmi ile ulaşır. Üropatojenler ısıya dirençli kalsiyum iyonoforları oluşturarak üreterin peristaltizmini bozarak böylece patojenlerin böbreğe kolonizasyonu kolaylaştırır (40).

5) Böbreğin Özellikleri

Renal medüller bölgede enfeksiyonun daha kolay meydana gelmesinin başlıca sebepleri arasında üropatojenlerin böbrekte ilk ulaştığı bölgenin böbrek medullası olması, kan akım hızının yavaş olması, pH'sının düşük olması, yüksek osmolarite ve amonyak miktarına sahip olması sonucunda lökosit kemotaksisi ve kompleman aktivasyonunun engellenmiş olmasıdır (1).

6) İmmünolojik Savunma Mekanizmaları

Yenidoğan döneminde immün sistem tam olarak gelişmemiş olup serum IgA ve IgM henüz yeterli miktarda değildir. Serum IgG'nin ise plasenta aracılığı ile geçişinin olması nedeniyle ilk 6 ay sonrasında serumda miktarında azalma başlar. İmmünglobülin ve lenfositler anne sütünde bol miktarda bulunur. Bundan dolayı mama ile beslenen çocuklara oranla idrarlarında ve sekresyonlarında yüksek miktarda lenfosit ve immünglobülin bulunur bu da enfeksiyonlara karşı koruyucudur (41).

7) Üretra Anatomisi

Üretra boyunun kız çocuklarında daha kısa olması sebebiyle üropatojenlerin asendan yolla yayılımı kolaylaşır. Böylece İYE kız çocuklarında erkeklere oranla daha sık rastlanır (8).

8) İşeme Bozuklukları

İşeme şeklinin anormal olması ancak üriner sistem ile ilgili patolojinin olmamasıdır. Mesanenin tam olarak boşalamaması sonucunda oluşan sekonder VUR'a bağlı İYE sıklığında artış gözlenmiştir. Ayrıca diabetes mellitus gibi mesanenin tutulduğu otonom fonksiyon bozukluklarında asendan yolla enfeksiyonun yayılımı sıktır (42).

9) Kabızlık

Kabızlık ile İYE arasındaki ilişkinin asıl sebebi mesane boynuna olan bası ve mesanenin tamamen boşalamaması, bu yüzden işeme fonksiyon bozukluklarının meydana gelmesidir. Bundan dolayı meydana gelen İYE sayısını azaltmak amacıyla kabızlık tedavi edimlidir (43).

10) Sünnet

Yapılan birçok çalışmada sünnetli erkek çocuklarında, sünnetsiz erkek çocuklarına oranla İYE sıklığının azaldığı görülmüştür (30).

11) Üriner Sistem Taşları

Üriner sistem taşlarının neden olduğu tıkanık veya tıkanıklık yapmadan üriner epitalde meydana getirdiği irritasyon üropatojenin yerleşmesini ve tutunmasını sağlar. Böylece rekürren İYE'ye sebep olurlar. *Proteus spp.*, *Klebsiella*, *Providencia*, *Pseudomonas* gibi üreaz enzimi salgılayan üropatojenlerin üreyi amonyum ve bikarbonata parçalaması sonrasında oluşan alkali idrar, kalsiyum fosfat ve magnezyum amonyum fosfat (strivüt) taşlarının oluşumunu kolaylaştırır (44).

12) Üriner Obstruksiyon

Mesane boşalmasını geciktiren veya önleyen obstruksiyon, mekanik daralma ve nörolojik sorunlar gibi nedenler idrarda bakteri çoğalmasını artırırken, enfeksiyonun da üriner sistemde farklı bölgelere yayılmasını kolaylaştırır. Herhangi bir anatomik bozukluk olmadan mesanede 5 ml'den fazla idrar olması hastanın önümüzdeki 1 yıl içerisinde İYE tekrarlama oranını %75 artırır (45). Mesane boşalmasını etkileyen mesane boynu obstruksiyonları lokal savunma sistemini bozarken aynı zamanda rezidü idrar miktarında artış da üropatojenlerin çoğalması için besiyeri görevi görmektedir (46).

13) Hiperkalsüri

Üriner sistemde epitelde kalsiyum mikrokristallerinin oluşturduğu hasar sonrasında bakterilerin üroepitele olan kolonizasyonun artması sebebiyle İYE oluşumu kolaylaşmaktadır (8).

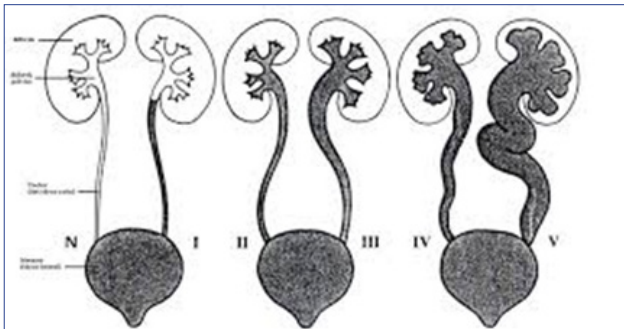
14) Nefrotik Sendrom

Nefrotik sendromla takip edilen çocuklarda humoral ve hücrel immün sistemde meydana gelen değişiklikler sonrasında enfeksiyonlara yatkınlıkları artmaktadır (47).

15) Anatomik ve Fonksiyonel Anomoliler

Üriner sistemin anatomik ve fonksiyonel malformasyonları İYE oluşumuna zemin hazırlamaktadır. Bu bozuklukların en önde geleni ise VUR'dur. Veziküloüreteral reflü: idrarın mesaneden, üretere geri akımı olarak adlandırılır (7). Temel patoloji üreterin mesane ile bağlantı noktasında kısalık olmasıdır. VUR'un önlenmesinde en önemli faktör üreterin distal submukozal uzunluğudur. Ayrıca veziküloüreteral birleşkedeki kapak mekanizması mesanenin boşalması sırasında idrarın geri kaçışının önlemesi çok önemlidir (48).

Mesane işlevselliğinin bozulduğu, boşalmasının azalması veya yapılamamasından dolayı mesane basıncının artmasına sebep olan durumlar sonucunda meydana gelen VUR'a ise sekonder VUR denmektedir. Bu durum işeme fonksiyon bozuklukları, posterior üretral valv, üreterosel, mesane boynu tikanıklıkları ve nörojenik mesane gibi nedenlere bağlı olarak meydana gelmektedir (49).



Şekil 1. Veziküloüreteral reflünün sınıflandırılması (50)

1.derece: Kontrast maddenin işeme sırasında sadece üreterin distal kısmına kadar çıkmasıdır.

2.derece: Kontrast maddenin işeme sırasında renal pelvikaliksler kadar ulaşmasıdır.

3.derece: Kontrast madde renal pelvikaliksler kadar ulaşır bunlarda ek olarak da renal pelvikalikslerde orta derecede dilatasyon gözlenir.

4.derece: Üreter ve renal pelvikalikslerde dilatasyona ek olarak renal kalikslerde küntleşmede gözlenmesidir.

5.derece: Üreterde kıvrımlara sebep olacak kadar ileri derecede hidroüetronefroz mevcut olup, papiller görünümünde kayıp olmasıdır.

Veziküloüreteral reflüsü olan hastalarda İYE sırasında mikroorganizmaların üst üriner sisteme kolonizasyonunun kolaylaşmasından dolayı bu hastalarda renal skarlaşma, reflü nefropatisi, proteinüri, hipertansiyon ve kronik böbrek yetmezliği gelişebildiği için VUR'un tedavisinin planlanması ve prognozun saptanması için VUR'un sınıflandırılması önemlidir (7).

B) Mikroorganizmalara Ait Faktörler

Virülans, bir patojenin hastalık oluşturabilme gücüdür. Bir bakterinin konakta hastalık oluşturabilmesi için gerçekleştirmesi gereken aşamalar vardır. Bunlar bakterinin konağa girmesi, konakta hedef yerleşim yerine ulaşması ve yapışması (adezyon), burada çoğalması ve invazyonu, konak doku ve hücrelerinde toksinler ve enflamatuvar cevap aracılığı ile hasar oluşturma ve konağın sekonder savunma mekanizmalarından kaçışdır (51). Piyelonefritte sebep olan *E. coli* suşlarında *P fimbriae*ları %76-94 oranında iken sistit ve asemptomatik bakteriüriye sebep olan suşlarda ise sırası ile %19-23 ve %14-18 oranında saptanmıştır (52).

KLİNİK

İdrar yolu enfeksiyonları asemptomatik bakteriüriden, komplike pyelonefritte kadar geniş bir klinik tablo ortaya çıkarabilirler. Hastanın yaşına, cinsiyetine, mevcut olan nörolojik ve anatomik bozukluklarına göre klinik tabloda değişkenlik gözlenmektedir (53). Yenidoğan döneminde ve küçük yaşlardaki çocuklarda kusma, uzamış sarılık, huzursuzluk, kilo alamama, ishal gibi spesifik olmayan semptomlar olup sıklıkla sepsis ile beraber seyreder (8). Yenidoğan dönemi dışında 1-12 ay arasındaki tüm çocuklarda İYE'de tek bulgu ateş olabileceği için nedeni belirlenemeyen ateşi olan tüm çocuklardan idrar kültürü alınması gerekmektedir (11). Büyük yaşta çocuklarda ise ağırlı idrar yapma, kostavertebral açısı hasasiyeti, ateş, bulantı, kusma, yan ağrı, sık ve acil idrar yapma ve idrar kaçırma gibi daha spesifik bulgular gözlenmektedir (26).

TANI

Öykü: idrar yolu enfeksiyonlarının değerlendirilmesi diğer sistem enfeksiyonlarda da olduğu gibi öykünün dikkatli alınması ile başlar. İşeme fonksiyon bozukluklarını değerlendirmek için hastada idrar tutma, idrar kaçırma, idrara sık çıkma, çaprazlama ve çömelme, ayrıca defekasyon alışkanlıklarının değerlendirilmesi amacıyla kabızlık ve gaita kaçırma dikkatli bir şekilde sorgulanmalıdır (20). İdrar yolu enfeksiyonu geçiren hastaların aile hikayesi sorgulanmalıdır. Çünkü VUR kalıtsal geçiş göstermesi sebebiyle kardeşinde VUR olanların %26,5-33'ünde, anne ve babasında VUR olanların ise %66'sında VUR görülme riski vardır (54,55).

Fizik Muayene: Hastaların öncelikle büyüme - gelişme ve tansiyonları değerlendirilir. Fizik muayenede batin muayenesi ile batında kitle, böbreklerde hassasiyet ve mesane distansiyonu değerlendirilebilir. Anamnezinde işeme fonksiyon bozukluğu, gaita kaçırma ve kabızlık olan hastaların nörolojik muayeneleri yapılırken alt ekstremité refleksleri ve perineal duyu muayenesi dikkatlice yapılmalıdır. Hikayesinde şiddetli kabızlık ve gaita inkontinansı olanlarda rektal muayene yapılmalı ve spinal bozukluklar ve sakral gamze için lumbosakral orta hat muayenesi dikkatlice yapılmalıdır. Genital muayene ile kız çocuklarında vulvovajinit ve labial yapışıklıklar, erkek çocuklarında ise fimozis ve meatal darlıklar gibi bakteriyel kolonizasyonu kolaylaştıracak olan faktörler değerlendirilmelidir (56).

Tam idrar tetkiki ve idrar mikroskopisi incelemesi;

Klinik bulguları İYE'yi düşündüren durumlarda tam idrar tetkiki yapılmalıdır. İdrar yolu enfeksiyonlarının iki önemli bulgusu piyüri ve bakteriyüridir. Piyüri: alınan idrar örneğinin santrifüj edildikten sonra 40'lık büyütme altında mikroskopi ile incelenmesinde her alanda 5 veya üzerinde lökosit görülmesidir (1-10). Anlamlı bakteriyüri ise alınan idrar örneğinin santrifüje edilmeden 40'lık büyütme altında mikroskopik incelenmesinde her alanda en az bir bakterinin saptanmasıdır (43).

İdrarın alınma şekline göre kültürlerin yorumlanması;

İdrar kültürü, İYE tanısında altın standart tanı yöntemidir. NICE klavuzu'nun 2017 yılında yaptığı güncellemeye göre idrar kültür endikasyonları :akut piyelonefrit, orta-yüksek ciddi hastalık riski, 3 ay altındaki çocuklar, lökoit esteraz ve nitrit pozitifliği saptanan infant ve çocuklar, tekrarlayan İYE ve tedavinin 48 saati olmasına rağmen yanıt alınamaması olarak belirtmiştir.

İYE tanısı koyabilmek için idrar kültüründe bir mikroorganizmanın ;

- Suprabupik aspirasyon ile alınan idrarda herhangi bir üropatojenin 1000 cfu/ml' nin üzerinde olması
- Mesane kateterizasyonu ile alınan idrarda 10.000 cfu/ml ve üzeri olması

- Temiz orta akım ve poşet ile alınan idrarda genelde bir üropatojenin >100.000 cfu/ml üremesi yeterlidir (57).

İtalyan kılavuzuna göre İYE tanısını koyabilmek için enfeksiyonu gösteren idrar tetkik sonucu ile beraber kateterizasyon veya suprapubik aspirasyon ile alınan idrar kültüründe bir üropatojenin en az 50000 cfu/mL üremesine ihtiyaç duyulmaktadır (58,59).

Enzimatik testler:

İdrar mikroskopisi incelemesi sırasında teknik veya gözlemci kaynaklı hataların önüne geçmek amacıyla geliştirilmiş olan yöntemlerdir. Bunlar; Nitrit testi, Katalaz testi, Glikoz oksidaz testi Lökosit esteraz testi'dir (7).

Görüntüleme Yöntemleri:

Yapılan birçok çalışmada İYE özellikle küçük çocuklarda böbreklerde skar oluşumuna sebep olabileceği için İYE geçiren hastalarda üriner sistem anomalilerinin ve renal skarın saptanması için görüntüleme yöntemleri fayda sağlamaktadır (7).

Direkt üriner sistem grafisi:

Direk üriner sistem grafisi böbrek boyutları, böbrek taşı ve kemik anamolieri hakkında bilgi veren ucuz ve invazif olmayan bir yöntemdir (7).

Ultrasonografi;

Çocuklarda İYE değerlendirilmesinde invazif olmaması, basit olması ve radyasyon tehlikesi bulunmaması nedeniyle ilk tercih edilen görüntüleme yöntemidir. Ultrasonografi üriner obstruksiyonlar, renal veya perirenal abse, üreter dilatasyonu, renal parankim kalınlığı ve ekojenitesi, taşlar, mesane duvarı kalınlığı ve kapasitesi hakkında bilgi verir. Akut piyelonefritte renal parankimde ekojenite artışı ve böbreklerde genişleme gözlenmektedir. Ultrasonografi, VUR olanların %40'ında bulgu vermesine rağmen VUR sınıflandırılması ve böbrek skarının gösterilmesi konusunda yetersiz kalmaktadır (60).

Voiding Sistoüretrografi;

Çocuklarda VUR tanısında ve sınıflandırılmasında altın standart yöntem olup mesane anomalilerini, mesane fonksiyon bozuklukları, mesane boşalması ve üreter anomalileri hakkında bilgi vermektedir (54). Üreterovezikal birleşim yerinde meydana gelen inflamatuvar değişikliklerin, VUR ile karışmasını engellemek için voiding sistoüretrografinin İYE'den 4-6 hafta sonra yapılması önerilmektedir (60).

Intravenöz Piyelografi: Böbrek korteksini, medullayı ve toplayıcı sistemlerin anatomik yapılarını değerlendirmek için kontrast madde intravenöz yoldan verildikten sonra böbreklerden atılımı sırasında belli periyotlarda seri şekilde graflerinin çekilmesidir (61). Günümüzde USG, tomografi ve radyonüklid çalışmalar, IVP'ye

olan gereksinimi azaltmıştır. Buna rağmen anatomik ayrıntıları değerlendirmek amacıyla zaman zaman kullanılabilir.

Retrograd Piyelografi: Üreterin taş veya başka bir nedene bağlı olarak tıkalı olması durumunda sistoskopi eşliğinde yapılan ve nadiren ihtiyaç duyulan bir yöntemdir (61).

Nükleer Tıp Yöntemleri:

Voiding sistoüretrografi ile VUR tespit edilen hastalarda bir sonraki görüntüleme tekniği sintigrafidir. Renal skarların gösterilmesinde intravenöz pyelografiden daha duyarlıdır. Ayrıca VUR olan çocuklarda yapılan sintigrafik görüntülemelerde böbrekler hakkında elde edilen veriler daha sonraki değerlendirmeler için temel oluşturmaktadır (26).

Teknisyum 99m Dimerkapto Süksinik Asit (DMSA) Sintigrafisi:

Renal parankimin görüntülenmesi için kullanılan dimerkaptosüksinik asit (Tc99m-DMSA) glomerüller filtrasyonu, tubuler sekresyonu ve reabsorbsiyonu olmayan bir molekül olduğu için intravenöz yoldan verildikten sonra proksimal tübüllerde 12-24 saat süre ile bağlı olarak kalmaktadır. Böylece böbreğin korteks tabakasının fonksiyonlarının değerlendirilmesi sağlanır (5).

Teknisyum 99m Dietilen Triamin Pentaasetik Asit (DTPA) Sintigrafisi:

DTPA'nın neredeyse tamamına yakınının glomeruler filtrasyonla atılması ve böbrekler tarafından reabsorbsiyona uğramamasından dolayı böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Ancak radyoaktif maddelerin tamamına yakınının glomeruler filtrasyonla atılması nedeniyle glomeruler filtrasyon hızının değerlendirilebildiği bu yöntemle böbrek parankim lezyonları değerlendirilemez (5).

Teknisyum 99m Merkapto asetil triglisin (Tc-99m MAG3) Sintigrafisi:

Diferansiyel plazma akımının ölçülmesine olanak sağlaması sebebiyle diferansiyel böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (8).

TEDAVİ

İdrar yolu enfeksiyonlarında verilecek olan tedavi çocuğun yaşına, hastalığın lokalizasyonuna, şiddetine ve eşlik eden sistemik bulgulara göre planlanmaktadır. Antimikrobiyal tedavinin amacı:

- 1) Akut idrar yolu enfeksiyonunun tedavisini yapmak,
- 2) Böbreklerde skar oluşumuna engel olmak,
- 3) İdrar yolu enfeksiyonunun sebep olan işeme fonksiyon bozukluğunu, anatomik ve nörolojik problemleri tedavi etmektir (62).

İdrar yolu enfeksiyonu tedavisi, çocuğun yaşı ve kliniğine göre değişmektedir. 3 ayın altında olan, beslenmesi yeterli olmayan, dehidrate, genel durumu kötü ve kusan hastalar hastaneye yatırılarak tedavi edilmelidir, ayrıca antibiyogramda duyarlı gelen antibiyotik tedavisi uygulanan hastalarda tedavinin 72 saattinden sonrasında ateşin varlığı ve verilen tedavinin uygulanamaması da hastaneye yatış gerektiren nedenlerdir (57). AAP, toksik görünen, kusan ve beslenmesi yeterli olmayan çocuklarda parenteral antibiyotik tedavisi ve hastaneye yatışı önermektedir. Eğer çocuk toksik değil ancak kusuyorsa veya yatarak tedavi almayı kabul etmiyorsa, 1-2 gün ayaktan parenteral tedavi verilmesi ve klinik iyileşme olması sonucunda oral antibiyotik tedavisine geçilebileceğini önermektedir (58).

İdrar yolu enfeksiyonunda antibiyotik tedavisi, enfeksiyonun renal parankim hasarı oluşmasını önlemede önem arz etmektedir (63). Son çalışmalar, ateşin başlangıcından itibaren 4 gün içinde antibiyotik tedavisi başlanması durumunda renal skarın sıklık ve şiddetin azaldığını desteklemektedir (64).

NICE kılavuzu 2017 güncellemesinde 3 ay altı tüm çocuklarda İYE'den şüphelenilmesi durumunda acil olarak idrar kültürü ve idrar mikroskopisi gönderilerek, antibiyoterapiye başlanması önermektedir. İdrar yolu enfeksiyonu şüphesi olan 3 ay - 3 yaş arası çocuklara ise sadece idrar mikroskopisinde lökosit esteraz ve/veya nitrit test pozitifliği durumunda idrar kültür gönderilerek antibiyotik tedavisi başlanmasını önermiştir (65).

İdrar yolu enfeksiyonu tedavisi 7-14 gün sürmelidir (58,65). Oral veya parenteral yoldan tedavi verilmesinin ateşin süresi, İYE rekürrensi ve enfeksiyondan sonraki 6-12 ay içerisinde renal skar insidansı açısından farklılık görülmediği belirtilmiştir (66,67). En sık kullanılan oral antibiyotikler sefalosporinler ve amoksisilin-klavulanik asittir. İntravenöz tedavi gerektiğinde ise sefalosporinler ve aminoglikozidler sıklıkla önerilmektedir (58,65).

Tekrarlayan İYE renal hasara neden olabilmektedir. Bu nedenle ateşli İYE sonrası antibiyotik profilaksisi çok yaygın olarak kullanılmış olup, bunun sonucunda antibiyotiklere karşı direnç geliştiği görülmüştür. NICE ve AAP kılavuzuna göre 2 ay-2 yaş arasında ilk defa İYE geçiren 2-24 ay çocuklarda ilk atak sonrasında antibiyotik profilaksisi önerilmemektedir (58,65). İtalyan kılavuzunda ilk kez İYE geçiren çocuklarda rutin antibiyotik profilaksisini önermemiştir. Ancak tekrarlayan (≥ 3 /yıl) ateşli İYE geçiren ve grade 3-5 VUR'u olan çocuklarda ise 1-2 yıl boyunca profilaksi verilmesi önerilmektedir (68). Hewitt ve ark. gerçekleştirdiği meta-analizde; antibiyotik profilaksisinin ateşli veya semptomatik İYE ve VUR'u olan çocuklarda renal skar oluşumunu önlemede yeterli olmadığını ortaya koymuştur (69). Çocuklarda profilaksi tedavisinde kotrimoksazol (2-3 mg/kg/gün tek doz) veya nitrofurantoin (1-2 mg/kg/gün tek doz) kullanılırken, yenidoğan döneminde ise amoksisilin (20 mg/kg/gün) kullanılmaktadır. Geniş spektrumlu antibiyotikler direnç gelişebilmesi sebebiyle profilakside kullanılmamalıdır (70).

KOMPLİKASYON

Rekürren İYE çocuklarda böbreklerde skar oluşumuna ve buna bağlı olarak hipertansiyon, proteinüri ve kronik böbrek yetmezliğine sebep olabilmektedirler (7).

1) Böbreklerde Skar ve Kronik Böbrek Yetmezliği

İdrar yolu enfeksiyona yol açan mikroorganizmaların vücuttan tam olarak temizlenmesi için kullanılan akut enflamatuvar yanıt aynı zamanda enfeksiyon bölgesindeki dokununda zedelenmesine yol açar. Bu yüzden akut pyelonefrit geçirenlerin DMSA ile incelenmesi sonucunda %36-52'inde böbreklerde kalıcı hasarın olduğu saptanmıştır (56).

2) Hipertansiyon

İdrar yolu enfeksiyonları sonucunda oluşan böbrek skarına bağlı hipertansiyon gelişme riski hasarın boyutu ile ilişkili olup, her iki böbrekte skarı olan çocukların %15-30'unda 10 yıl içerisinde hipertansiyon gelişmesi beklenmektedir. Glomerüler filtrasyon hızının azalmasına bağlı olarak volüm yükündeki artış veya renin-anjiyotensin sistemin aktivasyonuna sekonder hipertansiyon gelişir (71).

ETİK BEYANLAR

Hakem Değerlendirme Süreci: Harici çift kör hakem değerlendirmesi.

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

Finansal Destek: Bu çalışma Gaziosmanpaşa Üniversitesi araştırma Fonu tarafından desteklenmiştir (Proje Numarası: 2013/33).

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

KAYNAKLAR

1. Erdoğan Ö, Öner A. Çocukluk çağı idrar yolu enfeksiyonları. T Klin J Pediatr 2002;11:221-35.
2. Neyzi O, Ertuğrul T. Pediatr. 3.baskı. İstanbul:Nobel Tıp Kitabevi. 2002;18:12038.
3. Elder JS. Urinary tract infections. In:Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds). Nelson Textbook of Pediatrics. 16th ed. China:WB Saunders Company 2000;546:1621-5.
4. Webb N, Postlethwaite R. Pediatric nephrology. 3rd edition. Oxford University Press 2003;11:197-221.
5. Çaktır Arman D. Çocukluk çağı üriner sistem enfeksiyonlarına yol açan etkenlerin dağılımı ve antibiyotik duyarlılıklarının araştırılması (tez). İstanbul:T.C. Sağlık Bakanlığı Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi;2008.
6. Schlager TA. The pathogenesis of urinary tractinfections. Pediatr Ann 1999;28:639-42.
7. Uçar Çavuşoğlu E. Tekrarlayan Üriner Sistem Enfeksiyonlarında Antibiyotik Direncinin Araştırılması (tez). Düzce: T.C. Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı;2010.
8. Karagöz K. Tekrarlayan İdrar Yolu Enfeksiyonunda Profilaktik Amaçlı Antibiyotik Kullanan Çocuklarda Antibiyotik Direnç Gelişimi 'Retrospektif Bir Kohort Analizidir' (tez). Zonguldak:T.C.Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı: 2014.
9. Şirin A, Emre S, Alpay H, Nayir A, Bilge I, Tanman F. Etiology of chronic renal failure in Turkish children. Pediatr Nephrol. 1995;9:549-52.
10. Coulthard MG, Lambert HJ, Keir MJ. DMSAs after UTI:scan more children, not less. Arch Dis Child 2001;85(4):348.
11. Jakobsson B, Esbjörner E, Hansson S. Minimum incidence and diagnostic rate of first urinary tract infection. Pediatrics 1999;69.
12. Schoen E, Colby C, Ray G. Newborn circumcision decreases incidence and costs of urinary tract infections during the first year of life. Pediatrics 2000;105:789-93.
13. Hoberman A, Wald E. Urinary tract infections in young febrile children. Pediatr Infect Dis J 1997;16:11-17.
14. Stark H. Urinary tract infections in girls:the cost-effectiveness of currently recommended investigative routines. Pediatr Nephrol 1997;11:174-7.
15. McKerrow W, Davidson-Lamb N, Jones PF Urinary tract infection in children. Br Med J (Clin Res Educ). 1984;289:299-303.
16. Hellerstein S. Urinary tract infection:Old and new concepts. Pediatr. Clin. North Am. 1995;42:1433-57.
17. Milliken J, Tait GA, Ford-Jones EL, Mindorff CM, Gold R, Mullins, G.R Nosocomial infections in a pediatric intensive care unit. Crit Care Med 1988;16:233-7.
18. Stover BH, Shulman ST, Bratcher DF, Brady MT, Levine GL, Jarvis WR. Nosocomial infection rates in US children's hospitals' neonatal and pediatric intensive care units. Am J Infect Control 2001;29:152-7.
19. Davies HD, Jones EL, Sheng RY, Leslie B, Matlow AG, Gold R. Nosocomial urinary tract infections at a pediatric hospital. Pediatr. Infect Dis J 1992;11:349-54.
20. Hansson S, Jodal ULF. Urinary tract infection. In:Barratt TM, Avner ED, Harmon WE (eds). Pediatric Nephrology, Baltimore: 1999:835-50
21. Başaklar C. Çocukluk Çağı idrar Yolu Enfeksiyonları ve Yaklaşım Prensipleri.http://w3.gazi.edu.tr/web/c.basak/1.pdf.sf.1-12.
22. Stamm EW. Cystitis and urethritis. Diseases of the Kidney and Urinary Tract.7th edi Schrier RW (editor) Lippincot Williams & Wilkins Publishers 2001;33.
23. Dönmez O. Çocuklarda idrar yolu enfeksiyonları. Güncel Pediatri 2003;1:50-8.
24. Düzova A, Saatçi Ü. idrar Yolu Enfeksiyonu. Katkı Pediatri Derg 1999;20:329-345
25. Fernandes RC, Duarte PD. Perinephric and renal abscesses in children:a studyof three cases. Rev Inst Med Trop S Paulo 2002;44:341-4.
26. Jantusch B, Kher K. Urinary tract infection. In:Kher KK, Schnaper HW, Makker SP (eds) Clinical Pediatric Nephrology, India, Informa UK Ltd, 2007;2:553-72.
27. Sussman M. Microbiology and defences of the urinary tract. In:Davidson AM, Cameron JS, Grünfeld JP, Kerr DNS, Ritz E, Winerals CG (eds) Oxford Textbook. of Clinical Nephrology, 2th edition, New York, Oxford University Press, 1998;1213-30.
28. Bollgren I, Winberg J.The periurethral aerobic bacterial flora in healthy boys and girls. Acta Paediatrica Scand 1976;65:81-7.
29. Wiswell TE, Roscelli JD. Corroborative evidence for the decreased incidence of urinary tract infections in circumcised male infants. Pediatrics 1986;78:96.
30. Ginsburg CM, McCracken GH. Urinary tract infections in young infants. Pediatrics 1982;69:409.
31. Ünal S. Üriner sistem enfeksiyonları. Antibiyotik Bült. 1993;3:10-20.
32. Özsüt H, Çalangu S. İnfeksiyon Hastalıkları. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 1996;921-16.



33. Sobel JD, Kaye D. Urinary tract infections. In: Mandeli GL, Bennett JE, Dolin R(eds). Principles and Practise of Infectious Disease. 5th ed. New York:Churchill Livingstone, 2000:773-805.
34. Gökalp A, Mutlu N, Küpeli. Ürogenital sistemin nonspesifik enfeksiyonları. In:Anafarta K, Arıkan N, Bedük Y, Göğüş O (eds). Temel Üroloji. İstanbul: Güneş Kitabevi, 1998:449-535.
35. Gruneberg RN. Relationship of infecting organisms to fecal flora in patients with symptomatic urinary infection. Lancet 1969;2:766.
36. Svanborg EC, Jodal U. Attachment of *Escherichia coli* to sediment epithelial cells from UTI prone and healthy children. Infect Immun 1979;26:837.
37. Jones KV, Asscher AW. Urinary tract infection and vesicoureteral reflux. In:Edelmann CM (ed). Pediatric Kidney Disease. Boston,Toronto, London: Little, Brown and Company, 1992:1943-91.
38. HellersteinS, Linebarger JS. Voiding dysfunction in pediatric patients. Clin Pediatr 2003;42:43-9.
39. Kasırğa E, Akil I, Yılmaz O, Polat M, Gözmen S, Egemen A. Evalution of voiding dysfunctions in children with chronic functional constipation. Turk J Pediatr 2006;48:340-3.
40. Saatçi Ü. İdrar yolu enfeksiyonu. Çocuk Sağlığı ve Hast. Dergisi 1994;37:461-77.
41. Cattell WR, Jones KV. Host factors in the pathogenesis of urinary tract infection. In: Davison AM, Cameron JS, Grünfeld JP, Kerr DNS, Ritz E Winerals CG (eds)Oxford Textbook of Clinical Nephrology, New York, Oxford University Press1998;2:1231-40.
42. Orellana P, Baquedano P, Rangarajan V, et al. Relationship between acute pyelonephritis, renal scarring, and vesicoureteral reflux:results of a coordinated research project. Pediatr Nephrol 2004;19(10):1122-6.
43. Hansson S, Jodal U.Urinary tract infection. In:Avner ED, Harmon WE, Niaudet P(eds) Pediatric Nephrology, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2004;5:1007-27.
44. Milliner DS. Urolithiasis. In:Avner ED, Harmon WE, Niaudet P(eds) Pediatric Nephrology, 5th edition, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins 2004;1091-112.
45. Uzun Ö, Ünal S. Güncel bilgiler ışığında enfeksiyon hastalıkları(1. Baskı) Ankara: Bilimsel Tıp yayınevi 2001;5:305-79.
46. Simon David M, Koenig G, Trenholme G. M. Differences in Release of Tumor Necrosis Factor from THP-1 Cells Stimulated by Filtrates of Antibiotic-Killed *Escherichia coli*. J Infect Dis 1991;164:800-2.
47. Soeiro EM, Koch VH, Fujimura MD, Okay Y. Influence of nephrotic state on the infectious profile in childhood idiopathic nephrotic syndrome. Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo 2004;59:273-8.
48. Lyon RP, Marshall S, Tanagho EA. The ureteral orifice:its configuration and competency. J Urology 1969;102:504-50.
49. Seruca H. Vesicoureteral reflux and voiding dysfunction:a prospective study. J Urol. 1989;142(2 PT 2):494-8.
50. Medical versus surgical treatment of primary vesicoureteral reflux. Pediatrics 1981;67:392.
51. Strohl WA, Rouse H, Fisher BD, Harvey RA, Champe PC. Lippincott's Illustrated Reviews:Microbiology. Philadelphia :Lippincott Williams and Wilkins, 2001:12.
52. Vaisanen-Rhen V, El o J, Vaisanen E. P-fimbriated clones among uropathogenic *Escherichia coli* strains. Infect Immun 1984;43:149.
53. American Academy of Pediatrics Committee on Quality Improvement, Subcommittee on Urinary Tract Infection. Practice parameter:the diagnosis, treatment, and evaluation of the initial urinary tract infection in febrile infants and young children. Pediatrics 1999;103 (4Pt1):843-52.
54. Fennel RS, Wilson SG, Carin EH, et al. Bacteriuria in families of girls with recurrent bacteriuria. Clin Pediatr 1977;16:1132.
55. Jerkins GR, Noe HN. Familial vesicoureteral reflux:A prospective study. J Urol 1982;128:7743.
56. Rushton HG. Urinary tract infections in children. In:Rushton HG, Greenfield SP, (eds). The Pediatric Clinics of North America Pediatric Urology. Philadelphia :WB Saunder Company, 1997;44:1133-69.
57. UTI Guideline Team. Cincinnati Children's Hospital Medical Center:evidence-based care guideline for medical management of first urinary tract infection in children 12 years of age or less. Guideline 7, pages 1-23, November, 2006. Available at:<http://www.cincinnatichildrens.org/svc/dept-div/health-policy/evbased/uti.htm>. (accessed March 14, 2011).
58. Subcommittee on Urinary Tract Infection, Steering Committee on Quality Improvement and Management, Roberts KB. Urinary tract infection:clinical practice guideline for the diagnosis and management of the initial UTI in febrile infants and children 2 to 24 months. Pediatrics 2011;128:595-610.
59. Ammenti A, Cataldi L, Chimenz R, et al; Italian Society of Pediatric Nephrology. Febril Urinary Tract Infections in young children. Recommendations for the diagnosis, treatment and follow -up. Acta Paediatr 2012;101:451-7.
60. N Semerci, F Sönmez, A Akdilli, Y Yürekli. Çocukluk Çağı İdrar Yolu Enfeksiyonlarında Ultrasonografinin Rolü. 23. Ulusal Nefroloji, Hipertansiyon, Diyaliz ve Transplantasyon Kongresi, poster no:81, Antalya, 2006.
61. Gordon. Paediatric aspects of radionuclides in nephrourology In Murray IPC, Ell PJ, Strauss HW. Nuclear medicine in clinical diagnosis and treatment. Hong Kong Churchill Livingstone 1994;259-69.
62. Bacius V, Verrier-Jones K. Urinary tract infection. In:Cochat P (ed). European Society for Pediatric Nephrology Handbook. Medcom, Lyon 2002;153-7.
63. Doganis D, Sifas K, Mavrikou M, et al. Does early treatment of urinary tract infection prevent renal damage? Pediatrics 2007;120:e922-8.
64. Hewitt IK, Zucchetto P, Rigon L, et al. Early treatment of acute pyelonephritis in children fails to reduce renal scarring:data from the Italian Renal Infection Study Trials. Pediatrics 2008;122:486-90.
65. National Institute for Health and Clinical Excellence. Urinary tract infection in children:diagnosis, treatment and longterm management. 2007. (<http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG54fullguideline.pdf>)
66. Hoberman A, Wald ER, Hickey RW, et al. Oral versus Initial intravenous therapy for urinary tract infections in young febrile children. Pediatrics 1999;104:79-86.
67. Montini G, Toffolo A, Zucchetto P, et al. Antibiotic treatment for pyelonephritis in children:multicentre randomized controlled non-inferiority trial. BMJ 2007;335:86.
68. Ammenti A, Cataldi L, Chimenz R, et al;Italian Society of Pediatric Nephrology. Febril Urinary Tract Infections in young children. Recommendations for the diagnosis, treatment and follow -up. Acta Paediatr 2012;101:451-7.
69. Hewitt IK, Pennesi M, Morello W, Ronfani L, Montini G. Antibiotic Prophylaxis for Urinary Tract Infection-Related Renal Scarring:A Systematic Review. Pediatrics 2017;139: pii:e20163145.
70. Hacımustafaoğlu M. Çocuklarda üriner sistem enfeksiyonları. J Pediatr Sci 2011;7:68-75.
71. Jacobson SH, Kjellstrend CM, Lins LE. Role of hypervolemia and renin in the blood pressure control of patients with pyelonephritic renal scarring. Acta Med Scand 1988;224:247.



Süt Çocuğunda Hamak Mitral Kapak: Nadir Bir Konjenital Mitral Kapak Anomalisi – Bir Olgu Sunumu

Hammock Mitral Valve in An Infant: A Rare Congenital Mitral Valve Anomaly – A Case Report

Ahmet Sert¹, Nezire Yılmaz²

¹Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı, Konya, Türkiye

²Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Konya, Türkiye

ÖZ

Hamak mitral kapak oldukça nadir görülen konjenital mitral kapak hastalığıdır. Çocuklarda mitral darlığa veya yetersizliğe, kalp yetmezliğine ve aritmilere neden olabilir. Hastalar kliniğe genellikle kalp yetmezliği ve solunum sıkıntısı bulguları ile başvururlar. Yedi aylık erkek bebek kliniğimize kalp yetmezliği belirtileri ile başvurdu. Ekokardiyografik inceleme ile hamak mitral kapak, sol atriyal genişleme ve ciddi mitral kapak yetmezliği tanıları konuldu.

Anahtar Kelimeler: Ekokardiyografi, hamak mitral kapak, kalp yetmezliği, mitral yetersizlik

ABSTRACT

Hammock mitral valve is a very rare congenital mitral valve disorder. It may lead to mitral stenosis or insufficiency, heart failure and cardiac arrhythmia in the pediatric age group. These patients generally present with the symptoms of congestive heart failure and respiratory distress. Our case was a seven-month-old male infant who presented to our clinic with the symptoms of heart failure. He was diagnosed as a hammock mitral valve, left atrial dilatation and severe mitral valve insufficiency with echocardiographic investigation.

Keywords: Echocardiography, hammock mitral valve, heart failure, mitral insufficiency

GİRİŞ

Konjenital mitral yetmezlik nedenlerinden birisi olan hamak mitral kapak nadir bilinen bir kapak hastalığıdır. "Anormal mitral arcade" olarak da bilinir. İlk kez 1967'de Layman Edward tarafından tanımlanmıştır (1). Bu anomalide; mitral kapak ön papiller kasa ya doğrudan (bağ olmadan) veya kısa bir bağ ile bağlanmaktadır. Bu bozukluk kapağın hareketlerini kısıtlamakta, kapakta darlık veya yetersizliğe neden olmaktadır. Mitral kapak yetersizliği ayrıca diğer doğuştan kalp anomalileri, kollajen doku hastalıkları, romatizmal, metabolik ya da depo hastalıkları ile birlikte görülebilmektedir (2-5).

Hamak mitral kapak, atriyal flutter gibi ritim bozukluğu, kalp yetmezliği ayrıca mitral yetersizliği fazla olan hastalarda sol atriyal genişlemeye bağlı olarak sol akciğere bası yapabilir (5,6). Literatürde şu ana kadar pediatrik yaş grubunda az sayıda vaka bildirilmiştir. Bu nedenle bu yazıda kalp yetersizliği belirti ve bulguları ile kliniğimize başvuran, hamak mitral kapak tanısı konulan yedi aylık erkek olgu sunulmuştur.

OLGU

Yedi aylık erkek hasta kliniğimize emerken çabuk yorulma ve nefes almada güçlük yakınmaları ile getirildi. Hastanın son üç aydır sık tekrarlayan alt solunum yolu enfeksiyonu vardı. Öyküsünden miadında 3850 gram doğduğu ve doğumdan sonra solunum sıkıntısı yaşamadığı öğrenildi. Aile öyküsünde anne baba arasında akrabalık olmadığı ve dört sağlıklı kardeşi olduğu öğrenildi. Ailede bilinen hastalık öyküsü yoktu. Fizik muayenede; ağırlığı: 7.3 kg (3-10 p), boyu: 72 cm (50-75 p), kalp hızı: 140/dk, solunum sayısı: 30/dk, kan basıncı: 80/50 mmHg, vücut sıcaklığı: 36,2°C (koltuk altı) idi. Kalp oskültasyonunda apekte 3/6 derece pansistolik üfürüm işitildi. Karın muayenesinde karaciğer 1 cm kadar palpe edildi. Elektrokardiyografide sol atriyal genişleme bulguları vardı. Telekardiyografide kardiyotorasik oran 0,62 idi, hafif kardiyomegali saptandı (**Şekil 1**). Ekokardiyografide sol kalp boşluklarında belirgin genişleme olduğu, interventriküler septumun sağa doğru yer değiştirdiği, mitral adelelerin mitral

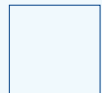
Corresponding Author: Nezire YILMAZ

Address: Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Konya, Türkiye

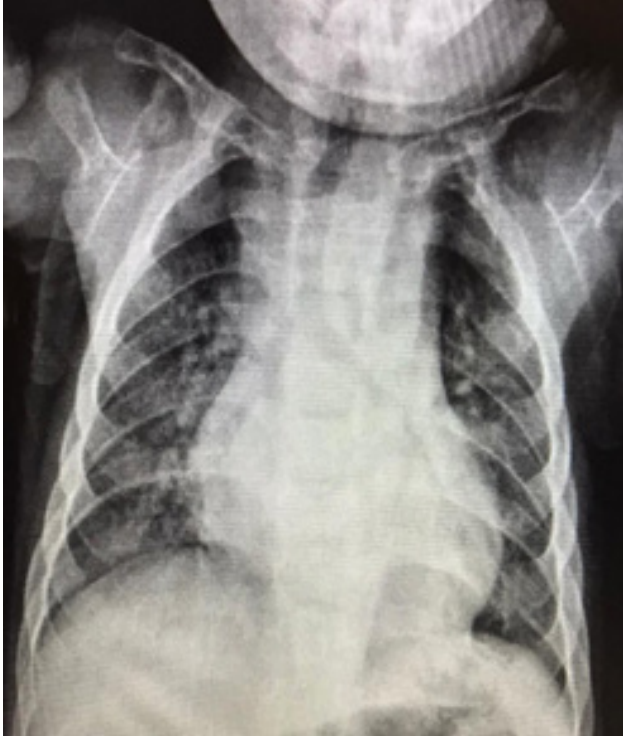
E-mail: nezmurray@hotmail.com

Başvuru Tarihi/Received: 11.12.2020

Kabul Tarihi/Accepted: 30.12.2020



liflete doğrudan tutunduğ, parasternal kısa eksen görüntülemeye mitral papiller adelelerin birbirine yakın yerleşimli olduğ, mitral kapak liflet hareketlerinin kısıtlı olduğ izlendi (**Şekil 2**).



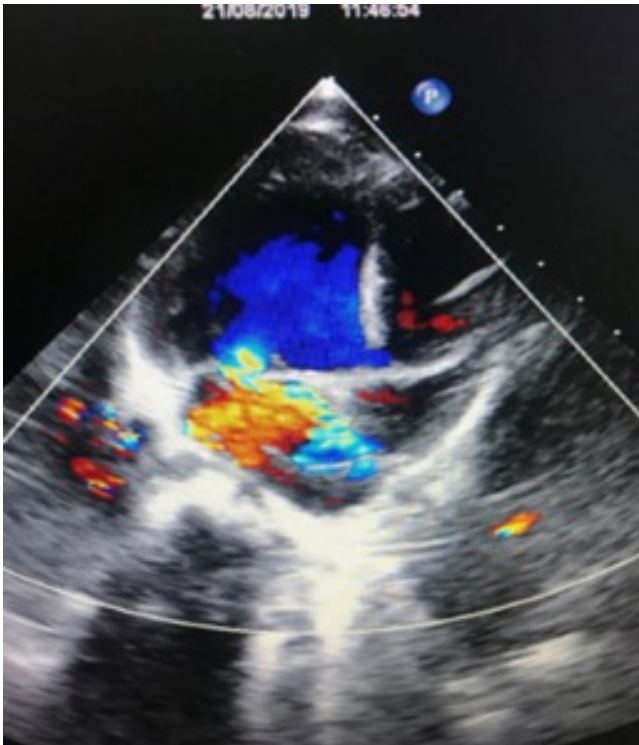
Şekil 1. Telekardiyografide kardiyotorasik oran 0,62 idi, hafif kardiyomegali saptandı.

Hamak mitral kapak tanısı konuldu. 3-4. derece mitral yetmezliğı (V:4,9 m/s), mitral kapak inflowda ortalama 4 mmHg gradient alındı, fonksiyonel biküspit aort kapağı, 1. derece aort yetmezliğı eşlik ediyordu. M-mod inceleme ile sol ventrikül sistolik işlevlerinden ejeksiyon fraksiyonu: %59, kısalma fraksiyonu: %31 ölçüldü. Hastaya dekonjestif tedavi başlandı. Kalp yetmezliğı açısından halen takip edilmektedir. Seri ekokardiyografik incelemeleri belirli aralıklarla yapılmaktadır. Tedaviye rağmen dirençli kalp yetmezliğı bulguları devam etmesi halinde kapak onarımı yapılması planlandı.

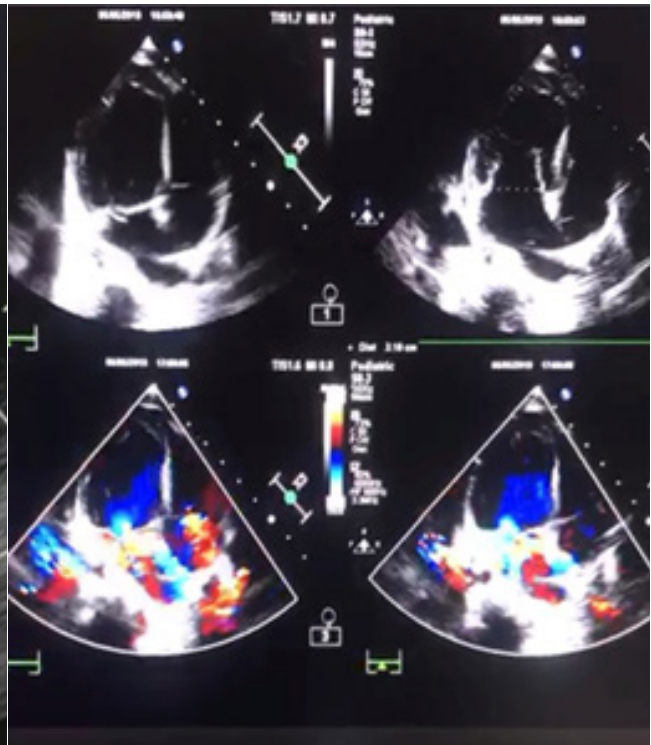
TARTIŞMA

Hamak mitral kapak oldukça nadir görülen doğuştan bir mitral kapak hastalığıdır. Mitral kapak kordalarının oldukça kısa olması ya da hiç olmaması kapağın işlevinde bozulmaya sebep olur. Hastanın yaşı, mitral yetersizliğın derecesi ve eşlik eden kalp anomalisine göre klinik seyir değışir ve ciddi olgularda yaşamın erken dönemlerinde bile ortaya çıkabilir (3). Hamak mitral kapağına bağı gelişen mitral yetersizliğın derecesine göre oluşan sol atriyal genişleme, sol akciğere bası yapar. Böylece ateletaziye ve alt solunum yolu enfeksiyonun uzamasına neden olur (6).

Rajesh ve arkadaşları tarafından bildirilen bir olguda, solunum sıkıntısı nedeniyle başvuran 2 haftalık bir yenidoğan bebekte subkostal ve interkostal retraksiyon, apekte belirgin sistolik üfürüm tespit edilmiş.



Şekil 2. Ekokardiyografide apikal dört boşluk görüntülemeye mitral papiller adelelerin doğrudan mitral lifletlere tutunduğ görülmektedir. Renkli ekokardiyografide apikal dört boşluk görüntülemeye sol kalp boşluklarının sağa göre daha geniş olduğ, önemli mitral yetmezlik olduğ görülmektedir.



Transtorask ekokardiyografi ile mitral yaprakçıkların doğrudan papiller kasa bağlı olduğu ve hamak mitral kapak tanısı konulmuş. Renkli doppler ekokardiyografik incelemede ciddi mitral kapak yetersizliği olduğu için kalp yetmezliğine yönelik inotrop ve diüretiklerle tedavi edilmiş (7). Olgumuz da buna benzer olarak solunum sıkıntısı ve kalp yetersizliği bulguları ile başvurmuş ve ciddi mitral kapak yetmezliği ve hamak mitral kapak tanısı konulup, dekonjestif tedavi başlandı. Bu tedaviler ile kalp yetersizliği bulguları geriledi. Takiplerinde yeni bir alt solunum yolu enfeksiyonu gelişmedi.

Yenidoğan ve süt çocukluğu döneminde hamak mitral kapak nedeni ile gelişen mitral yetersizliği ve sol atriyal genişleme, atriyal fluttera neden olabilir. Bu hastalara sıklıkla kalp anomalileri eşlik etmemektedir (8). Tunaoglu ve arkadaşları tarafından bildirilen bir olgu sunumunda solunum sıkıntısı ve kalp yetmezliği bulguları ile başvuran 3 aylık kız hastada atriyal flutter ve sol atriyal genişlemenin eşlik ettiği hamak mitral kapak tanısı konulmuş. Bu olgu 4 aylık izlem sonrasında kontrol altına alınamayan solunum yolu enfeksiyonuna ikincil gelişen sepsis ve kalp yetmezliği nedeni ile kaybedilmiştir (9). Olgumuz ise belirli aralıklarla kontrollere gelmekte ve ekokardiyografik incelemeleri yapılmaktadır.

Hamak mitral kapak, onarılması en zor mitral lezyonlardan biridir. Düşük ağırlıklı kilosunu olan ve küçük bebeklerde mitral kapağın mekanik kapakla değişimi oldukça zor bir operasyondur. Özellikle bebeğin mitral kapağının küçük olması, kapak değişiminden sonra antikoagülan tedavi gereksinimi ve tekrar kapak değişim riskleri olmasından dolayı ameliyat mümkün olduğu kadar geç dönemde yapılmaktadır. Bununla birlikte uygun olgularda mitral kapak değişim operasyonu yerine mitral kapak tamiri yapılabilir. Mitral kapak tamiri ölüm riskinin ve ameliyat tekrarlama riskinin düşük olması nedeni ile daha çok tercih edilmektedir. Ayrıca bir yaştan altında yapılan mitral kapak değişim ameliyatlarının orta dönem sonuçlarının başarısız olması, ameliyatların bir yaş üstünde yapılması düşüncesini desteklemektedir (10,11). Mitral kapak onarımı bazı durumlarda güçtür ve küçük yaştaki hastaların antikoagülan kullanımı bu durumu daha da güçleştirmektedir. Ulaş ve arkadaşlarının yaptığı bir ameliyatta 5 yaşında bir hasta mitral kapağın fibrotik, kordanın kısa ve subvalvüler aparatındaki malformasyon nedeniyle onarımı mümkün olmamış bu nedenle mekanik kapak protezi uygulanmış, ameliyat sonrası antikoagülan açısından hastanın yaşı konusunda endişe duyulmasına rağmen protez metal kapak takıldığı için antikoagülan tedavi başlanmıştır. (12). Olgumuzda ise şu anki bulgularla tıbbi tedavi ile kalp yetmezliği bulguları kontrol altına alınabilmiştir. Zamanla kontrol altına alınamayan kalp yetmezliği gelişirse mitral kapak onarımı planlandı.

SONUÇ

Tekrarlayan akciğer enfeksiyonu tespit edilen infantlarda eşlik edebilecek konjenital kalp hastalığı olabileceği akla getirilmeli ve apekte üfürüm işitilen hastalarda mitral kapak hastalığı açısından ekokardiyografik inceleme yapılması gerektiğini düşünmekteyiz. Böylece erken tanı ve tedavi ile sol ventrikül sistolik işlev bozukluğu gelişmesi önlenabilir. Medikal tedaviye rağmen kalp yetmezliği bulguları düzelmeyen olgularda cerrahi tedavi gerekebilir.

ETİK BEYANLAR

Aydınlatılmış Onam: Bu çalışmaya katılan hasta(lar)dan yazılı onam alınmıştır.

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

KAYNAKLAR

1. Layman TE, Edwards JE. Anomalous mitral arcade. A type of congenital mitral insufficiency. Circulation 1967; 35(2): 389-395.
2. Carpentier A. Congenital malformations of the mitral valve. In: Stark J, de Leval M, eds. Surgery for Congenital Heart Defects. London: Grune and Stratton, 1994:599-614.
3. Davachi F, Moller JH, Edwards JE. Diseases of the mitral valve in infancy. An anatomic analysis of 55 cases. Circulation 1971;43(4):565-79.
4. Ruckman RN, Van Praagh R. Anatomic types of congenital mitral stenosis: report of 49 autopsy cases with consideration of diagnosis and surgical implications. Am J Cardiol 1978;42(4):92-601.
5. Chauvaud S. Surgery of congenital mitral valve disease. J Cardiovasc Surg 2004;45(5):465-476.
6. Tunaoglu FS, Halid V, Olguntürk R, Ozbarlas N, Kula S, Sinci V. An infant with severe mitral insufficiency and collapse of the left lung due to hammock mitral valve: emergency mitral valve replacement. Anadolu Kardiyol Derg 2006;6(3):283-5.
7. Rajesh GN, Sajeer K, Nair A, Sajeer CG, Krishnan MN, Hammock mitral valve: a rare cause of congenital mitral regurgitation. Hint Heart J. 2014;66(3):370-371
8. Texter KM, Kertesz NJ, Friedman RA, Fenrich AL Jr. Atrial flutter in infants. Am Coll Cardiol 2006;48(5):1040-1046.
9. Tunaoglu FS, Yıldırım A, Akça A. Hammock mitral valve as a cause of atrial flutter: Three months old infant case. Turk Pediatri Ars . 2013;48(3):244-247
10. Prifti E, Vanini V, Bonacchi M, et al. Repair of congenital malformations of the mitral valve: early and midterm results. Ann Thorac Surg 2002;73(2):614-621.
11. Stellin G, Padalino M, Milanesi O, et al. Repair of congenital mitral valve dysplasia in infants and children: is it always possible? Eur J Cardiothorac Surg 2000;18(1):74-82.
12. Ulas M, Kocabeyoglu S, Yener AU, Çağlı K, Pac M. Mitral Valve Replacement in "Complex" Mitral Insufficiency: An Unusual Case of an Isolated Hammock Mitral Valve. Journal of Cardiac Surgery. 2009;24: 141-142



Neonatal Dönemde Tanı Alan Ivemark Sendromu Vakası

Ivemark Syndrome Case Diagnosed in Neonatal Period

Fahrettin Duymus¹, Ahmet Sert², Murat Konak³, Mehmet Alkılıç Horasanı Öç⁴

¹Selcuk University School of Medicine Department Medical Genetics, Konya, Turkey

²Selcuk University School of Medicine Department of Pediatrics, Division of Pediatric Cardiology, Konya, Turkey

³Selcuk University School of Medicine Department of Pediatrics, Division of Neonatology, Konya, Turkey

⁴Selcuk University School of Medicine Department of Medicine Sciences Program of Cardiovascular Surgery Konya, Turkey

ÖZ

Ivemark sendromu, iç torako-abdominal erken embriyonik gelişim sırasında sol-sağ eksen oryantasyonunun bozulmasından kaynaklanan nadir görülen sendromdur. Ivemark sendromunda, dalak anormallikleri, abdominal iç organların anormalliği ve kardiyak defektler görülebilmektedir. Kardiyak defektler Ivemark sendromunun önemli bir komponentidir ve prognoz ile yakın ilişkilidir. Bu yazıda, ekokardiyografik bulgularla Ivemark sendromu tanısı alan 5 günlük bir vaka tanımlanmış ve erken tanının öneminin vurgulanması amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Aspleni, atriyal izomerizm, Ivemark sendromu, konjenital kalp hastalığı.

ABSTRACT

Ivemark syndrome is a rare syndrome that results from the distortion of left-right axis orientation during early internal thoraco-abdominal embryonic development. Spleen abnormalities, abdominal internal organs abnormalities and cardiac defects can be seen in Ivemark syndrome. Cardiac defects are an important component of Ivemark syndrome and are closely related to prognosis. In this article, a 5-day case diagnosed with Ivemark syndrome with echocardiographic findings is described and it is aimed to emphasize the importance of early diagnosis.

Keywords: Asplenia, atrial isomerism, congenital heart disease, Ivemark syndrome.

GİRİŞ

Konjenital kalp hastalığı, dünya genelinde canlı doğumların yaklaşık %0,8 ila %1,2'sini etkileyen, en sık teşhis edilen konjenital bozukluklardan biridir (1). Ivemark sendromu, yaklaşık olarak 10.000-40.000 canlı doğumda 1 görülür ve kardiyak defektler sendromunun önemli bir komponentidir (2). Kardiyak defektlerin ciddiyetiyle ilişkili olarak hastalarda siyanoz, kalp yetmezliği bulguları görülebilmektedir ve erken neonatal dönemde prognoz ile yakın ilişkilidir.

OLGU

Beş günlük kız bebek solunum sıkıntısı nedeniyle getirildi. Öyküsünde 42 yaşında G9P7A2 anneden 38 hafta 5 günlük NSVY ile 3050 gram doğduğu öğrenildi. Mülteci olduğu öğrenilen annenin antenatal öyküsü net olarak öğrenilemedi. Fizik muayenesinde boyu

49 cm, ağırlığı 2990 gram, baş çevresi 33 cm idi. Aktif hareketli olan olgunun santral siyanozu mevcut olup saturasyonu %73 idi. Kalp oskültasyonunda sternumun sol alt kenarında 3/6 pansistolik üfürüm saptandı. Ekokardiyografik incelemesinde tek ventrikül tipi geniş VSD, tek AV kapak, tek atriyum, pulmoner atrezi, patent duktus arteriyozus, duktus bağımlı pulmoner dolaşım, total anormal pulmoner venöz dönüş anomali saptandı (**Resim 1** ve **Resim 2**). PGE1 infüzyon tedavisi başlandı. Batın ultrasonografisinde karaciğer orta hattı izlendi ve dalağın mevcut olmadığı tespit edildi. Ivemark sendromu tanısı konulan hastanın genetik değerlendirmesi yapıldı. Hastanın eşlik eden dismorfik bulgusu yoktu. Kromozom analizi sonucu 46,XX idi ve daha ileri incelemede GDF1 geni tüm gen dizi analizinde mutasyon saptanmadı. Kalp damar cerrahisi tarafından cerrahi tedavi planlandı.

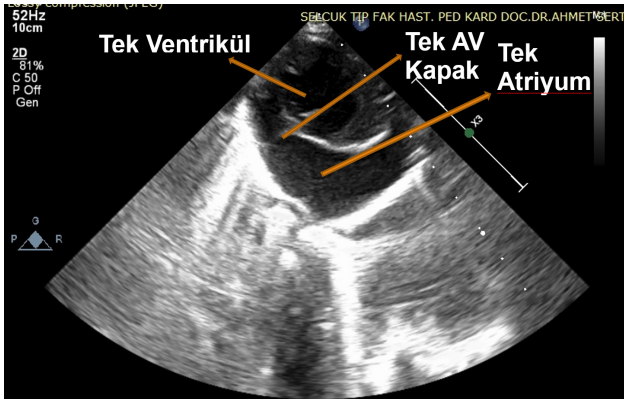
Corresponding Author: Fahrettin Duymus

Address: Selcuk University School of Medicine Department Medical Genetics, Konya, Turkey

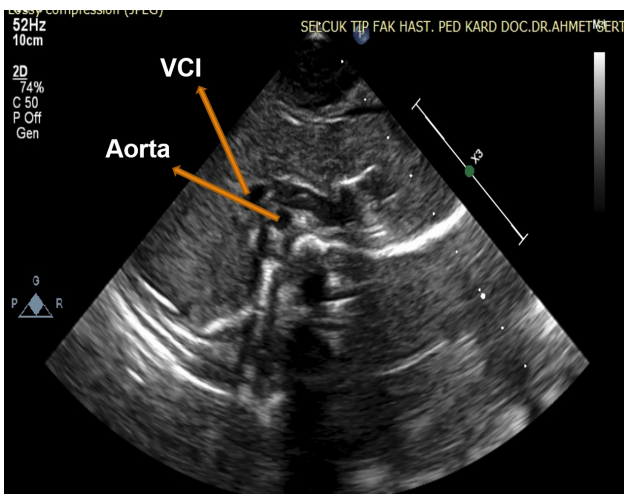
E-mail: duymus@gmail.com

Başvuru Tarihi/Received: 09.12.2020

Kabul Tarihi/Accepted: 29.12.2020



Resim 1. Tek AV kapak, ortak atriyum ve tek ventrikül görüntüsü



Resim 2. Subkostal görüntülemelerde aort ve inferior vena cava'nın (İVC) omurganın sağında ve karaciğerin orta hatta yerleşimli olduğu görülmekte

TARTIŞMA

İvemark sendromu, çoklu sistem tutulumu olan nadir bir konjenital anomalidir. Çoğu vaka bilinmeyen nedenlerle rastgele ortaya çıkar yani sporadiktir. Literatürde İvemark sendromuyla ilgili olarak tek bir genden kaynaklanan mutasyonlar ve kromozomal anomaliler bildirilmiştir (3,4). İnsan çalışmalarından ve hayvan modellerinden elde edilen bilgiler etyolojide genetik ve epigenetik etkilerin rol alabileceğini göstermektedir ve sendromunun kesin nedeni hala belirsizliğini korumaktadır (5). Hastamızın genetik incelemesinde kromozom analizi sonucu 46,XX idi ve yapılan GDF1 geni tüm gen dizi analizinde mutasyon saptanmadı.

İvemark sendromlu hastalarda kardiyak ve kardiyak olmayan anomaliler görülebilmektedir. Hastalarda siyanoz, dispne, disfaji, enfeksiyonlara yatkınlık gelişebilir (6). Bu hastalarda kalp, sistemik ve pulmoner damarlar ve diğer organlar arasındaki uyumsuzluk nedeniyle yaşamı tehdit eden önemli problemler görülebilmektedir. Ve prognoz üzerinde olumsuz etkileri bulunmaktadır.

İvemark sendromu ile sıklıkla ilişkilendirilen kalp kusurları arasında anormal pulmoner venöz drenaj, çift çıkışlı sağ ventrikül, büyük damarların transpozisyonu, ventriküler veya atriyal septal defektler ve atriyoventriküler kanal defekti bulunur (7). İvemark Sendromlu hastaların yaklaşık yüzde seksenbeşinde önemli pulmoner arter stenozu veya atrezisi vardır. Kritik pulmoner stenozu veya pulmoner atrezisi olan yenidoğanlarda hayatta kalma, patent duktus arteriyozus yoluyla pulmoner kan akışına bağlıdır. Hastamızda tek ventrikül tipi geniş VSD, tek AV kapak, tek atrium, pulmoner atrezi, PDA, duktus bağımlı pulmoner dolaşım, total pulmoner venöz dönüş anomalisi mevcuttu ve PGE1 tedavisi almaktaydı.

İvemark sendromunda ciddi ekstra kardiyak anomaliler gözlenebilir. Bunlar arasında biliyer atrezi, bağırsak rotasyon anormallikleri, dalak anormallikleri, renal ve üriner sistem anomalileri yer alır (8,9). Aspleni veya hipospleni nedeniyle İvemark sendromlu hastalar özellikle kapsüllü organizmaların neden olduğu tekrarlayan enfeksiyonlar ve sepsis riski altındadır (10). Tüm hastalarda dalak fonksiyonunun değerlendirilmesi gereklidir. Hastamızda dalak yoktu ve sol taraf yerleşimli karaciğer vardı

SONUÇ

İvemark sendromu kardiyak ve ekstra kardiyak bulgularıyla ciddi mortalite ve morbidite ile sonuçlanabilen hayatı tehdit edici bir hastalıktır. Bu sendromun karakteristik özelliklerini taşıyan hastalara erken tanı ve multidisipliner bir ekiple erken müdahale, hastalığın prognozuna olumlu etki etmektedir.

ETİK BEYANLAR

Aydınlatılmış Onam: Bu çalışmaya katılan hasta(lar)dan yazılı onam alınmıştır.

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

KAYNAKLAR

1. Bouma BJ, Mulder BJM. Changing Landscape of Congenital Heart Disease. Circulation Research. 2017.
2. Noack F, Sayk F, Ressel A, Berg C, Gembruch U, Reusche E. Ivemark syndrome with agenesis of the corpus callosum: a case report with a review of the literature. Prenat Diagn 2002;22(11):1011-5.
3. Icardo JM, García Rincón JM, Ros MA. Malformaciones cardíacas, heterotaxia y lateralidad [Congenital heart disease, heterotaxia and laterality]. Rev Esp Cardiol 2002;55(9):962-74.



4. Freeman SB, Muralidharan K, Pettay D, Blackston RD, May KM. Asplenia syndrome in a child with a balanced reciprocal translocation of chromosomes 11 and 20 [46,XX,t(11;20)(q13.1;q13.13)]. *Am J Med Genet.* 1996;61(4):340-4.
5. Shiraishi I, Ichikawa H. Human heterotaxy syndrome – from molecular genetics to clinical features, management, and prognosis –. *Circ J.* 2012;76(9):2066-75.
6. Agarwal H, Mittal SK, Kulkarni CD, Verma AK, Srivastava SK. Right isomerism with complex cardiac anomalies presenting with dysphagia—a case report. *J Radiol Case Rep [Internet].* 2011/04/01. 2011;5(4):1–9.
7. Ho SY, Cook A, Anderson RH, Allan LD, Fagg N. Isomerism of the atrial appendages in the fetus. *Fetal Pediatr Pathol.* 1991;11:589-608.
8. Ferdman B, States L, Gaynor JW, Hedrick HL, Rychik J. Abnormalities of intestinal rotation in patients with congenital heart disease and the heterotaxy syndrome. *Congenit Heart Dis* 2007;2(1):12–8.
9. Phoon CK, Neill CA. Asplenia syndrome: insight into embryology through an analysis of cardiac and extracardiac anomalies. *Am J Cardiol* 1994;73(8):581–7.
10. Eronen MP, Aittomäki KA, Kajantie EO, Sairanen HI, Pesonen EJ. The outcome of patients with right atrial isomerism is poor. *Pediatr Cardiol* 2013;34(2):302-7.