

Pediatric Practice & Research

Journal

Editor in Chief
Resul YILMAZ, Prof. Dr.

ISSN: 2147-6470

Year: 2020 Volume: 8 Issue: 2



OPEN
ACCESS





EDITOR-IN-CHIEF

BAŞ EDITÖR

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

EDITORS

EDİTÖRLER

Atilla Şenaylı, Doç. Dr.,

Çocuk Cerrahisi A.D.,
Tıp Fakültesi, Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Yenimahalle Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, Ankara, TÜRKİYE
E-mail: atillasenayli@gmail.com

Ali Gül, Doç. Dr.

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D.
Tıp Fakültesi, Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tokat, TÜRKİYE
E-mail: draligul@yahoo.com

Alaadin Yorulmaz, Doç. Dr.,

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

Jalil Ibrahim Alezzi, Prof Dr.,

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D.
University of Diyala /College of medicine- IRAQ
E-mail: ysenayli@gmail.com

VOLUME 8 ISSUE 2 YEAR 2020

Pediatric Practice and Research Journal is the official journal of the Rumi Pediatric Society. A three annually publication, it has been published continuously since 2013.

Prof. Dr. Resul YILMAZ

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



INTERNATIONAL
EDITORIAL BOARD

ULUSLARARASI
YAYIN KURULU

Süreyya SAVAŞAN, Prof. Dr.

Director, Pediatric Blood and Marrow Transplantation Program. Children's Hospital of Michigan, Barbara Ann Karmanos Cancer Center, Central Michigan University College of Medicine, USA

Hulya BAYIR, Prof. Dr.

Professor of Critical Care Medicine and Endowed Chair of Pediatric Critical Care Medicine Research at the University of Pittsburgh. USA

Najdat Shukur MAHMOUD, Assit.Prof. Dr.

Pediatrics, University of Diyala /College of medicine, IRAQ

Sancak YÜKSEL, Associate Prof. Dr.

Otorhinolaryngology – Head & Neck Surgery
at McGovern Medical School, University of Texas, USA

Ashrarur Rahman MITUL, Prof. Dr.

Professor of Pediatric Surgery, Dhaka Shishu (Children) Hospital & Bangladesh Institute of Child Health BAGLADESH

Walaa Najm ABOOD, Assist. Prof. Dr.

Immunology, University of Diyala /College of medicine, IRAQ

Zhiqiang LIU, Prof. Dr.

Biochemistry and Molecular Biology Tianjin Medical University: Tianjin, Tianjin, CN

Abid QAZI, MD/Dr.

Consultant Paediatric Surgeon at Al Jalila Children's Specialty Hospital. UNITED ARAB EMIRATES

Ilhama JAFARLI, Associate Prof. Dr.

Paediatric Surgeon at Cardiff and Vale University Health Board, UK



EDITORIAL ADVISORY BOARD DANIŐMA KURULU

Prof. Dr. İlknur BOSTANCI

Çocuk Alerji ve İmmünoloji, Dr. Sami Ulus Kadın Doğum ve Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara, TÜRKİYE

Doç. Dr. Murat KONAK

Neonatoloji BD. Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Konya, TÜRKİYE

Doç. Dr. Taner SEZER

Çocuk Nöroloji BD. Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Ankara, TÜRKİYE

Prof. Dr. Benan BAYRAKÇI

Çocuk Yoğun Bakım B.D. Tıp Fakültesi, Hacettepe Üniversitesi, Ankara, TÜRKİYE

Prof Dr İlhan ÇİFTÇİ

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

Prof. Dr. Sevil ÇAYLI

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

Prof. Dr. Halil Haldun EMİROĞLU

Çocuk Gastroenteroloji ve Beslenme B.D. Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Konya, TÜRKİYE

Prof. Dr. Nihal HATIPOĞLU

Çocuk Endokrinoloji ve Metabolizma B.D. Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kayseri, TÜRKİYE

Doç. Dr. Ayşe Feyda NURSAL

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

Prof. Dr. Ömer ERDEVE

Neonatoloji B.D. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara, TÜRKİYE

Prof. Dr. Ahmet SERT

Çocuk Kardiyoloji B.D. Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Konya, TÜRKİYE

Prof Dr Banu Çelikel ACAR

Çocuk Romatoloji, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Şehir Hastanesi, Ankara, TÜRKİYE

Uz. Dr. Yeşim ŞENAYLI

Anesteziyoloji ve Reanimasyon, Ankara Gülhane Eğitim Araştırma Hastanesi, Ankara, TÜRKİYE

Doç. Dr. Abdullah YAZAR

Çocuk Acil B.D. Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Konya, TÜRKİYE

Doç. Dr. Fatih AKIN

Çocuk Yoğun Bakım B.D. Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Konya, TÜRKİYE

Prof Dr Yavuz Köksal

Çocuk Onkoloji B.D. Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Konya, TÜRKİYE

Prof. Dr. Mehmet Boşnak

Çocuk Yoğun Bakım B.D. Tıp Fakültesi, Gaziantep Üniversitesi, Gaziantep, TÜRKİYE

Doç. Dr. Serhat Türkoğlu

Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları A.D. Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Konya, TÜRKİYE

Uz. Dr. Şefika Elmas Bozdemir

Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği. S.B. Bursa Dörtçelik Çocuk Hastanesi, Bursa, TÜRKİYE

BIostatistic Editor BIYOİSTATİSTİK EDITÖRÜ

Osman DEMİR, Assistant Prof.Dr.,

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



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.

Pediatric Practice and Research Journal 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.

Pediatric Practice and Research Journal 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 Pediatric Practice and Research Journal 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 a should be obtained from patients regardless of the identity of the patient.

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

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



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

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

Policy of Screening for Plagiarism

The manuscripts are scanned by the Journal using the iThenticate program for determination of plagiarism and non-ethical situations. Pediatric Practice and Research Journal will immediately reject manuscripts leading to plagiarism.

TYPES OF MANUSCRIPT

Manuscripts should be submitted online via www.pprjournal.com

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

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

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

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

PREPARATION OF MANUSCRIPTS

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

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

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

Title

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

Abstract

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

Keywords

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

Text

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

References

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

References should be listed in the following form:

Journal article

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

Supplement

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



Online article not yet published in an issue

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

Book

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

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

Chapter in a book

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

Journal article on the Internet

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

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

Pediatric Practice and Research Journal

www.pprjournal.com

e-mail: pedpracres@yandex.com

Checklist for Manuscripts

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

<http://www.pprjournal.com>



YAZARLARA BİLGİ

AMAÇ ve KAPSAM

Pediatric Practice and Research 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.

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

Pediatric Practice and Research 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.

Pediatric Practice and Research 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. Pediatric Practice and Research Dergisi intihallere yol açan makaleleri derhal reddedecektir.

YAZI TÜRLERİ

Yazılar, elektronik ortamda www.pprjournal.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

Pediatric Practice and Research Dergisi, Türkçe kaynaklardan yararlanmaya özel önem verdiğini belirtir ve yazarların bu konuda duyarlı olmasını bekler.

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

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

Dergilerdeki yazılar

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



Ek sayı (Supplement)

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

Henüz yayınlanmamış online makale

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

Kitap

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

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

Kitap bölümü

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

İnternet makalesi

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

Pediatric Practice and Research Dergisi

www.pprjournal.com

email: pedpracres@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)



CONTENTS

VOLUME 8 ISSUE 2 YEAR 2020

ORIGINAL ARTICLES

Üniversite Hastanesi Üçüncü Basamak Yoğun Bakım Ünitelerindeki Çocuklarda Beyin Ölümlerinin İncelenmesi; İnsidans, Etiyoloji ve Organ Bağışı

Investigation of Brain Deaths in Children in University Hospital Tertiary Intensive Care Units; Incidence, Etiology and Organ
Yılmaz R, Bilginer G, Kara İ, Yeşildaş F..... 33

Evaluation of Pediatric Patients with Immune Thrombocytopenia Regarding Clinical Course and Treatment Response: A Retrospective Single-Center Experience

İmmün Trombositopenili Pediatrik Hastaların Klinik Seyir ve Tedavi Yanıtı Açısından Değerlendirilmesi: Retrospektif Tek Merkez Deneyimi
Söğüt G, Leblebisatan G, Barutçu A, Kılınç Y, İlgen Şaşmaz H..... 38

CASE REPORT

A Case of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome with STEC Positivity and Myocardial Involvement

Myokardit ve STEC Pozitifliği ile Seyreden Atipik Hemolitik Üremik Sendrom Tanılı Olgu
Şahin E, Devrim F, Koç B, Dur Ö, Kantar Özşahin A, Atakul G, Seven P, Ağın H, Dinçel N..... 43

İmmün Yetmezliği ve Konjenital Kalp Hastalığı Olan Çocukta Delftia Acidovorans Sepsisi

Delftia Acidovorans Sepsis In An Immunodeficient Child With Congenital Heart Disease
Ertan K, Yılmaz R..... 46

REVIEWS

Anne Sütü Alternatifleri: Hangi Formülü Ne Zaman Kullanmalı?

Human Milk Alternatives: When to Use Which Formula?
Bükülmez A..... 50

Early Life Nutrition: Why Is It Important?

Early Life Nutrition: Why Is It Important?
Bükülmez A..... 57

Çocuklarda Akut Böbrek Hasarı

Acute Kidney Injury in Children
Yılmaz FH..... 62



Üniversite Hastanesi Üçüncü Basamak Yoğun Bakım Ünitelerindeki Çocuklarda Beyin Ölümünün İncelenmesi; İnsidans, Etiyoloji ve Organ Bağışı

Investigation of Brain Deaths in Children in University Hospital Tertiary Intensive Care Units; Incidence, Etiology and Organ Donation

Resul Yılmaz¹, Gözde Bilginer², İnci Kara³, Fatma Yeşildaş⁴

¹Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Yoğun Bakım Bilim Dalı, Selçuklu, Konya, Türkiye

²Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Selçuklu, Konya, Türkiye

³Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Anestezi ve Reanimasyon Anabilim Dalı ve Selçuk Üniversitesi Hastanesi Organ ve Doku Nakli Koordinatörlüğü, Selçuklu, Konya, Türkiye

⁴Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Organ ve Doku Nakli Koordinatörlüğü, Selçuklu, Konya, Türkiye

ÖZ

Amaç: Hastanemiz yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) son 5 yılda saptanan çocuk beyin ölümü olgularının retrospektif olarak incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2016- Eylül 2020 tarihleri arasında beyin ölümü tanısı konulmuş olguların arşiv kayıtları incelendi, olguların demografik özellikleri, tanıları, yatış süreleri, ek test ve apne testi, aile ile görüşme olup olmadığı ve sonucu, kalbin durma süresi ve hangi yoğun bakım ünitesinde yattığına dair bilgiler kayıt edildi.

Bulgular: Beyin ölümü tanısı olan 29 olgunun 12'sinin (%41,4) kadın, 17'sinin (%58,6) erkek olduğu ve ortalama yaşlarının 83,72 ay olduğu tespit edilmiştir. Yoğun bakım ünitesine yatış tanıları beş grupta incelenmiştir. En sık %34,5 oranla beyinde kitle sonrası beyin ölümü gerçekleştiği tespit edilmiştir. Apne testi yapılan 8 hastanın 2'sinde komplikasyonlar nedeniyle test tamamlanamamıştır. Olguların hepsinde tanıyı desteklemek için radyolojik görüntüleme yöntemleri kullanılmış olup ek test yapılan olguların tamamında beyin bilgisayarlı tomografi anjiyografi yapılmıştır. Hastaların hastane yatış süreleri ortalama 7,34 gün (min. =2gün, max. =60 gün) olarak belirlenmiştir. Hastaların yatırıldıkları yoğun bakım üniteleri sırasıyla Pediatri YBÜ (%41,4), Reanimasyon YBÜ (%34,5), Beyin ve Sinir Cerrahi YBÜ (%20,7) ve yenidoğan YBÜ (%3,4) idi. Hastaların beyin ölümü tanısı aldıktan sonra kalbin durması için geçen süre ortalama 35,11 saat olarak tespit edilmiştir. Beyin ölümü tanısı olan hastaların birisi hariç kalan hastaların tümünün ailesiyle görüşme yapılmıştır. Görüşülen ailelerden sadece 2'si organ bağışı için donör olmayı kabul etmiştir. Organ donörü onayı verilen hastaların 1'inde organlarının organ nakline uygunsuzluğu nedeniyle bağışı yapılamamıştır. Uygun olan bir hastadan kalp, karaciğer, böbrek ve akciğerleri nakil için alınmıştır.

Sonuç: Çocuk hastalardan organ bağışı oranları yetişkinlerden daha düşüktür. Beyin ölümü olgularının insidansı ve etiyolojilerinin bilinmesi ve beyin ölümü klinik tanısının en kısa sürede konulması gerekmektedir. Eğitimli ve deneyimli bir organ nakli koordinatörü tarafından yapılacak aile görüşmeleri ile organ bağışının önemi vurgulanıp bağış oranları arttırılmaya çalışılmalıdır.

Anahtar Sözcükler: Beyin ölümü, organ bağışı, yoğun bakım ünitesi, donör, çocuk

ABSTRACT

Objective: We aimed to retrospectively investigate pediatric brain death cases detected in the intensive care units (ICU) of our hospital in the last 5 years.

Material and Method: Archive records of cases diagnosed with brain death between January 2016 and September 2020 were reviewed. The demographic characteristics of the patients, their diagnoses, length of hospitalization, additional test and apnea test, whether there was a meeting with the family and the result, the cardiac arrest time and information about the intensive care unit in which they were hospitalized were recorded.

Results: It was determined that 12 (41.4%) of 29 cases with brain death were female, 17 (58.6%) were male and their mean age was 83.72 months. Intensive care unit admission diagnoses were analyzed in five groups. It was found that brain death occurs after a brain mass, most frequently in 34.5% of the cases. In 2 of 8 patients who had an apnea test, the test could not be completed due to complications. Radiological imaging methods were used to support the diagnosis in all of the cases, and brain computed tomography angiography was performed in all of the patients who had additional tests. The hospitalization period of the patients was determined as an average of 7.34 days (min. = 2 days, max. = 60 days). The intensive care units where the patients were hospitalized were respectively Pediatrics ICU (41.4%), Reanimation ICU (34.5%), Brain and Neurosurgery ICU (20.7%) and neonatal ICU (3.4%). The average time it takes for cardiac arrest after the diagnosis of brain death was 35.11 hours. The families of all patients with a diagnosis of brain death, except one, were interviewed. Only 2 of the families interviewed agreed to be donors for organ donation. In 1 of the patients whose organ donor approval was given, donation could not be made due to the incompatibility of their organs for transplantation. Heart, liver, kidney and lungs were taken from a suitable patient for transplant.

Conclusion: Organ donation rates from pediatric patients are lower than adults. The incidence and etiology of brain death cases should be known and the clinical diagnosis of brain death should be made as soon as possible. Family interviews to be held by a trained and experienced organ transplant coordinator should emphasize the importance of organ donation and try to increase donation rates.

Keywords: Brain death, organ donation, intensive care unit, donor, child

Corresponding Author: Resul Yılmaz

Address: Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Yoğun Bakım Bilim Dalı, Selçuklu, Konya, Türkiye

E-mail: drresul@gmail.com

Başvuru Tarihi/Received: 25.11.2020

Kabul Tarihi/Accepted: 27.11.2020



GİRİŞ

Beyin ölümü klinik bir tanıdır ve tüm beyin işlevlerinin tam ve geri dönüşümü olmayan kaybidir (1). Beyin ölümü klinik olarak beyin sapı dahil olmak üzere beyin işlevlerinin geri dönüşümsüz şekilde durmasını, fizyopatolojik olarak artmış intrakranial basınç sonucu serebral perfüzyonun engellenmesi ve serebral kan akımının durmasını ifade etmektedir(2) ve ölüme eşittir.(3) Beyin ölümü tanısı genel olarak hastadan geri dönülmez koma, arefleksi ve apne durumunda gösterildiği klinik bir tanıdır. (4)

Beyin ölümü tanısı için 02.01.2014 tarihli 2238 sayılı kanun gereği biri nörolog veya beyin cerrahi uzmanı, biri de anesteziyoloji ve reanimasyon veya yoğun bakım uzmanından oluşan iki hekim kanıta dayalı tıp kurallarına uygun oy birliği kararı verilmesi gerekmektedir. (5) Gerekli ön şartların sağlanmasıyla hastanın nörolojik muayenesi ve apne testi yapılır. Apne testinin yapılmasının mümkün olmadığı durumlarda beyin dolaşımının durduğunu değerlendiren bir destekleyici test yapılır ve sonucu beyin ölümü tanısı ile uyumlu ise beyin ölümü tespiti tanımlanır. (Tablo1)

Tablo 1. Türkiye'de Beyin Ölümü Tanısına Yönelik Özet Kılavuz

A) Aşağıdaki koşullara göre beyin ölümü tanısının ön koşulları;
1. Beyin hasarına yol açan nedenin belirlenmesi
2. Yaygın ve geri dönüşü olmayan beyin hasarının belirlenmesi
3. Vücut ısısı 32°C'nin üzerinde olmalıdır
4. Hipotansif şokun olmaması
5. İlaç kullanımı ve intoksikasyon dışlanmalı
6. Metabolik, elektrolit dengesizliği ve asit-baz dengesizliği dışlanmalı
B) Derin koma varlığı ve beyin sapı reflekslerinin yokluğu;
1. Genişlemiş ve/veya sabit pupilla (4-9 mm), ışık refleksi yokluğu
2. Oküloşefalik refleks ve okülovestibüler refleks yokluğu
3. Kornea refleks yokluğu
4. Palatal ve trakeal refleks yokluğu
5. Pozitif apne testi ve spontan solunum çabalarının olmaması
<small>Not: Apne testi tamamlanamazsa, beyin arteriyel dolaşımının durduğu belirlenmelidir.</small>
C) Fiziksel Muayene ve yardımcı test için önerilen aralıklar;
1. 2 aya kadar
a. 48 saat arayla yapılan iki muayene + en az iki yardımcı test
2. 2 aydan büyük 1 yaşa kadar
b. 24 saat arayla yapılan iki muayene + uygun görülen bir laboratuvar yöntemi
3. 1 yaşından büyük
c. 12 saat arayla yapılan iki muayene + uygun görülen bir laboratuvar yöntemi
<small>Not: Beyin arteriyel dolaşımının durduğunu belirleyen bir yardımcı test varsa, ikinci fizik muayeneyi beklemeye gerek kalmaz</small>

Beyin ölümü tanısının konulduğu birinci nörolojik muayenedeki klinik tablonun, 2 aydan küçüklerde 48 saat, 2 ay – 1 yaş arasında 24 saat, 1 yaş üzeri ve yetişkinlerde 12 saat ve anoksik beyin ölümlerinde 24 saat sonra yapılan ikinci nörolojik muayenede de değişmeden devam ettiği gözlenmelidir. Klinik beyin ölümü tanısı almış, 2 aydan küçük vakalarda iki adet destekleyici test, 2 ay ve

üzerindeki diğer vakalarda ise uygun bir laboratuvar yöntemi ile tanı teyit edilir. Klinik beyin ölümü tanısı konulan vakalar için destekleyici test yapılmış ve tanı ile uyumlu ise ikinci nörolojik muayene için beklemeye gerek kalmaz. (1) (Tablo 1)

Beyin ölümü olguları organ nakli bekleyen hastalar için büyük önem arz etmektedir. Beyin ölümü tanısındaki gecikme oluşacak olan yapısal ve fizyolojik zararı arttırmaktadır, bu da donör kaybında artışa yol açmaktadır. (6) Bu yüzden tanının hızlı ve doğru bir şekilde konulması büyük önem taşımaktadır. Glasgow Koma Skalası 7'nin altında olan hastalar beyin ölümü riski açısından takip edilmelidir. Sağlık personelinin beyin ölümünü doğru ve zamanında tanıma ve donör bakımından ilgili eğitim alması bu süreci en iyi şekilde sonuçlandırması için gereklidir.

Organ transplantasyonu ile ilgili diğer bir problem ise hastanın ailesinin organ bağışını kabul etmemesidir. Bu nedenle toplumun bu konuda bilinçlendirilmesi, deneyimli ve eğitilmiş bir organ nakli koordinatörünün gerçekleştireceği aile görüşmeleri organ bağışı oranlarını arttırmada yardımcı olacaktır.

Bu çalışmada 3. basamak sağlık kuruluşunun YBÜ'lerinde Ocak 2016 – Eylül 2020 tarihleri arasında saptanan çocuk beyin ölümü vakalarının demografik özellikleri, beyin ölümü nedenleri ile tanısında kullanılan destekleyici testler ve apne testi sonuçları, aile ile görüşme sonuçları, bağışlanan organlar incelenmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Hastane etik kurul onayı alındıktan sonra hastanemizde Ocak 2016- Eylül 2020 tarihleri arasında beyin ölümü tanısı konulmuş 29 hasta retrospektif olarak dosya taraması yoluyla incelendi. Hastaların demografik verileri (cinsiyet, yaş), hangi YBÜ' sinde yattıkları ve yatış tanıları, hastanede yatış süreleri, yapılan ek testler, apne testi ve komplikasyonları, aile ile görüşme sonucu donör aday olma durumları, beyin ölümü tanısından kardiyopulmoner arreste kadar geçen süre kaydedildi. Tanılar; hipoksi, travmatik beyin hasarı (TBH), santral sinir sistemi (SSS) malignitesi, SSS enfeksiyonu ve intrakranial kanama olarak beş grupta incelendi. Araştırma için Selçuk Üniversitesi Yerel Etik Kurulu'ndan 27.07.2020 tarih 2020/14 toplantı no ve 2020/ 323 karar numaralı onay alınmıştır.

İstatistiksel Analiz

Çalışmada istatistiksel hesaplamalar için Statistical Package for Social Sciences"version 21 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) programı kullanılmıştır. Çalışma grubundaki normal dağılım gösteren sayısal verilerin tanımlayıcı istatistikleri ortalama \pm standart sapma, normal dağılım

göstermeyen sayısal verilerin tanımlayıcı istatistikleri ortanca (en düşük, en yüksek değerler) olarak hesaplanıp, kategorik veriler ise yüzde (%) olarak verilmiştir.

BULGULAR

Hastaların 12'si (%41,4) kız, 17'si (%58,6) erkekti. Ortalama yaşları 83,72 ay (1-216) olarak bulunmuştur. Yıllara göre beyin ölümü tanısı alan hasta sayıları **Şekil 1**'de verilmiştir.

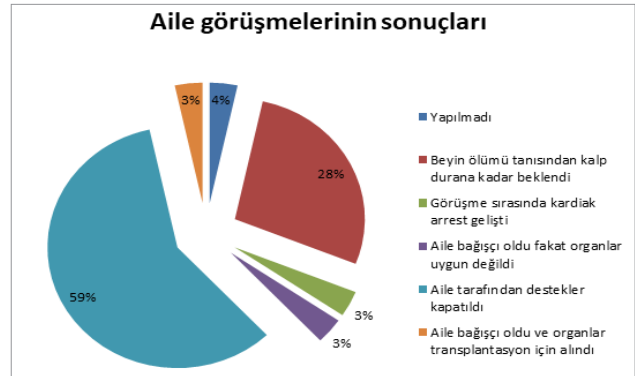


Şekil 1. Yıllara göre beyin ölümü tanısı alan hasta sayıları

Olguların 12'si (41,4) Pediatri YBÜ, 10'u (%34,5) Anestezi ve Reanimasyon, 6'sı Beyin Cerrahi YBÜ ve 1'i Yenidoğan YBÜ' sinde yatırılarak tedavi edilmiştir. Hastaların hastanede toplam yatış süreleri ortalama 7,34 gün (2-60) olarak bulunmuştur. Tanılar beş grup olarak aşağıdaki şekilde incelenmiştir; SSS malignitesi %34,5 (n=10), hipoksi %24,1 (n=7), intrakranial kanama %20,7 (n=6), TBH %13,8 (n=4) ve SSS enfeksiyonu %6,9 (n=2).

Toplamda 8 (%27,6) hastaya apne testi yapılırken 21 (%72,4) hastada yapılmamıştır. Apne testi yapılan hastaların 6'sında (%20,7) sonuç pozitif olarak kaydedilmiştir. Kalan 2 (%6,9) hastada apne testi uygulanırken testin 3. ve 4. dakikalarında desatüre olmaları nedeniyle test tamamlanamadan sonlandırılmıştır. Apne testi tamamlanamayan hastalarda serebral kan akımını gösteren destekleyici bir ek test (Beyin BT anjiyografi) yapılarak beyin ölümü tanısı doğrulanmıştır. Hastaların hepsine ek test olarak BT anjiyografi kullanılmıştır.

Beyin ölümü tanısı konulan 29 hastanın 28'inin (%96,6) ailesi ile organ bağıışı açısından görüşülmüştür. Görüşme sırasında 1 (%3,4) hastada kardiyak arrest gelişmiştir. Toplamda 25 (%86,2) hasta bağıışçı olmayı kabul etmemiştir. Bu hastaların 8'inde (%27,6) kalp durana kadar beklenmiş olup, kalan 17 (%58,6) hastada aile tarafından desteklerin kapatılması tercih edilmiştir. Görüşmeler sonucunda 2 (%6,8) hasta yakını bağıışçı olmayı kabul etmiştir. Donör olan 1 (%3,4) hastanın organları tıbbi uygunsuzluk nedeniyle kullanılamamıştır. Diğer hastadan kalp, karaciğer, akciğer ve böbrekleri transplantasyon için alınmıştır. (**Şekil 2**)



Şekil 2. Aile görüşmelerinin sonuçları

TARTIŞMA

Beyin ölümü klinik tanısının 3 temel bulgusu derin koma durumu, beyin sapı arefleksisi ve pozitif apne testidir. Beyin ölümü kliniğine benzer bir klinik oluşturdukları için intoksikasyon, hipotermi, sedatif analjezik ve nöromusküler blokaj yapan ilaçların kullanımı gibi durumlar sorgulanıp ekarte edilmelidir.(5) Klinik değerlendirme yaşa bağılı olarak 12-48 saat aralığında ikinci kez tekrar edilmeli ve muayene bulguları serebral kan akımını değerlendiren testler ile değerlendirilmelidir. (1)

Araştırmamızda 2016-2020 yılları arasında 29 hasta beyin ölümü tanısı için değerlendirilmiş olup, tanı kriterlerinin tamamını karşılamaktaydı. Hastalarımızın hepsi en çok beyin ölümü tanısı konulan birimler olan yoğun bakım ünitelerinde yatırılmış olup en çok Pediatri YBÜ' sinde beyin ölümü tanısı konulmuştur. Çalışmamızda hastaların beyin ölümü tanısı konuncaya kadar hastanede kalış süreleri ortalama 7,34 gün iken yapılan bir diğer çalışmada ise ortalama 12 gün olarak kaydedilmiştir.(6)

Çalışmamızda erkek cinsiyet oranı yapılan diğer çalışmalarla uygun olarak daha yüksek (%58,6) bulunmuştur. (6-8). Ayrıca Güzeldağ' ın erişkinler üzerinde yapmış olduğu çalışmada da erkek cinsiyet oranı pediatrik gruplarda yapılan çalışmalar gibi yüksek şekilde kaydedilmiştir.(9) Pediatrik gruplar üzerinde yapılan beyin ölümü ile ilgili çalışmalarda yaş ortalamaları sırasıyla 6(6, 7), 6,96 (2)ve 7,2 (8) yıl olarak bulunurken, bizim çalışmamızda da bu çalışmalarla benzer şekilde 83,72 ay (yaklaşık 7 yıl) olarak bulunmuştur. (**Tablo 2**)

Beyin ölümü tanısı alan hastaların tanıları farklı çalışmalarda farklı şekillerde sınıflandırılmıştır. Bizim çalışmamızda bu gruplar; SSS malignitesi, asfiksi/hipoksi, intrakranial kanama, TBH ve SSS enfeksiyonu şeklinde belirlenmiştir. Çalışmamızda en sık beyin ölümü nedeni %34,5 oranla SSS malignitesi, ikinci sıklıkta %24,1 oranla asfiksi/hipoksi olarak bulunmuştur. Araştırmanın yapıldığı Konya ili Türkiye'deki 7. büyük şehirdir(10) ve ildeki tek pediatrik onkoloji ünitesi hastanemizde bulunmaktadır. Dolayısı ile SSS malignitesi olan hasta sayısının yüksekliği

Tablo 2. Türk Çocuklarında Beyin Ölümü ile ilgili araştırmaların karşılaştırılması

	Çalışmamız	Yener ve ark.(6)	Gençpınar ve ark. (7)	Öztürk ve ark.(8)	Sucu ve ark.(2)
Cinsiyet	E=%58,6 K=%41,4	E=%51,4 K=%48,6	E=%71,4 K=%28,6	E=%60 K=%40	E=%57 K=%43
Yaş ortalaması*	7 yıl	6 yıl	6 yıl	7,2 yıl	6,96 yıl
En sık neden	SSS malignitesi	Post CPR arrest	Asfiksi	Travma	Asfiksi
Destekleyici Test	Beyin BT anjiyografi	TKDUSG	TKDUSG	TKDUSG	TKDUSG
Aile onayı	%6,8	%18,9	%46	%20	%7

E=erkek K=kız TKDUSG: Transkraniyal Doppler Ultrasonografi
*Veriler yaklaşık ortalama olarak sunulmuştur.

bu duruma bağlanabilir. Literatürde en sık beyin ölümü nedenleri açısından farklılıklar bulunmaktadır. Öztürk ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada en sık neden %70 oranla travmadır.(8) Aynı şekilde birçok çalışmada da en sık neden travma olarak bulunmuştur.(11-14) Fakat diğer birçok çalışmada ise post-kardiyopulmoner resüsitasyon arrest (post-KPR arrest)(6) asfiksi(7), enfeksiyon(15) ve intrakraniyal kanama(16) gibi nedenler de yüksek oranlarda saptanmıştır. Erişkinler üzerinde yapılan çalışmalarda da travmanın en sık neden olduğu görülmektedir.(3, 9)

Hastalarımızın 8'ine apne testi yapılmış olup 2 hastamızda gelişen desatürasyon nedeniyle apne testi tamamlanamamıştır. Hasta gruplarının özelliklerine göre apne testininin sonuçlandırılmadığı durumlar arasında hipotansiyon %12-39, hipoksemi %3-23 ve kardiyak aritmi %1 oranlarında saptanmıştır.(17, 18) Sucu ve ark. 5 hastada hipotansiyon (%35,7), 2 hastada derin asidoz (%14), birer hastada da (%7) hipoksi ve aritmi nedeniyle apne testini sonuçlandıramamıştır.(2) Öksüz ve ark. araştırmasında erişkinlerde Apne testi sırasında hastaların % 73'ünde komplikasyon görülmezken; % 10.9'unda hipotansiyon, % 1.4'ünde kardiyak aritmiler, % 14.7'sinde desatürasyon geliştiği saptanmıştır.(3)

Beyin ölümü tanısı kesinleştirmek için kullanılacak olan en ideal test; evrensel olarak kullanılabilir, olabirsen yatak başında uygulanabilir ve ilaçlardan etkilenmeyen hassasiyeti ve özgüllüğü yüksek olmalıdır. (19) Destekleyici testler (1) nöronal aktiviteyi gösterenler; EEG, somatosensorial uyarılmış potansiyeller, beyin sapı uyarılmış potansiyelleri, görsel uyarılmış potansiyeller ve (2) dolaşımı değerlendirenler kontrast anjiyografi, single-photon emission computerized tomography (SPECT), bilgisayarlı tomografi anjiyografi ve Transkraniyal Doppler Ultrasonografi (TKDUSG) şeklinde 2 gruba ayrılabilir.(20, 21)

Klinik ve apne testine ek 28 hastamıza destekleyici test olarak BT anjiyografi uygulanmış olup beyin ölümü tanısıyla uygun sonuç elde edilmiştir. Hastanemizde teknik nedenlerle TKDUSG yapılamadığından BT anjiyografi uygulanmıştır. Fakat çalışmaların çoğunda hastalara destekleyici test olarak TKDUSG noninvaziv olması, yatak başında opak madde verilmeden çekilmesi ve tekrarlanabilir olması nedeniyle daha fazla tercih edilmiştir. (2, 6-8)

Çocuk hastalarda beyin ölümü tanısı sonrası organ donörü olma oranı değişkenlik göstermektedir. Çalışmamızda aile onayı olguların %6,8'inden alınabilmiştir. Sucu ve ark.'nın yaptığı çalışmada hiçbir aileden onay alınamazken, Yener ve ark.'nın, Gençpınar ve ark. ve Öztürk ve ark.'nın çalışmalarında sırasıyla bu oran %18,9, %46 ve %20 olarak kaydedilmiştir.(2, 6-8) Erişkinler de ise bu oranlar göreceli olarak daha yüksek seyretmektedir.(5, 9, 22) Organ vericisi olma oranlarındaki bu değişikliğin nedenleri arasında din, kültür, ailenin organ bağışi konusundaki eğitimi ve sağlık personelinin aile ile ilişkisi sayılabilir. Çalışmamızda aile onayı alınan hastaların 1'inin organları tıbbi uygunsuzluk nedeniyle transplantasyona uygun olmadığı belirlenmiştir. Diğer hastanın ise transplantasyon için uygun bulunan kalbi, karaciğeri, akciğer ve böbrekleri alınmıştır. Aile görüşmesi sonucu onayı alınamayan 8 hastanın kalbi durana kadar beklenmiş. Bu süre ortalama 35,11 saat olarak kaydedilmiştir. Yapılan bir çalışmada bu süre 18 yaş altı olanlarda 6,8 gün, 18 yaş üstü olanlarda ise 2,5 gün olarak bulunmuştur.(4)

SONUÇ

Transplantasyon için nakil bekleyen hasta sayısındaki artış, kadavradan organ naklini önemli kılmaktadır. Beyin ölümü riski olan hastaların potansiyel donör olarak kabul edilip ,Glasgow Koma Skalası yedinin altında olan hastalarda beyin ölümü gerçekleşebileceği düşünülmeli ve bu açıdan takibe alınmalıdır. Görevli sağlık personelleri beyin ölümünü en kısa sürede tanımları için eğitilmelidirler. Tanı konulduktan sonra vakit kaybedilmemeli ve en kısa sürede gerekli işlemlere başlanmalıdır. Aile ile görüşmeler deneyimli ve eğitilmiş bir organ nakli koordinatörü ile yapılmalı ve aileye beyin ölümünün gerçek bir ölüm olduğu anlatılarak, aile bilgilendirilmelidir.

Sonuç olarak organ bağışını arttırabilmek için beyin ölümü tanısı olan hasta sayısının arttırılması ve hasta yakınlarıyla eğitici ve bilinçlendirici bir görüşme yapılmalıdır.



Evaluation of Pediatric Patients with Immune Thrombocytopenia Regarding Clinical Course and Treatment Response: A Retrospective Single-Center Experience

İmmün Trombositopenili Pediatrik Hastaların Klinik Seyir ve Tedavi Yanıtı Açısından Değerlendirilmesi: Retrospektif Tek Merkez Deneyimi

Gülşah Söğüt¹, Göksel Leblebisatan², Adnan Barutçu¹, Yurdanur Kılınç²,
 Hatice İlgen Şaşmaz²

¹Department of Pediatrics, Çukurova University Medical Faculty, Adana, Turkey

²Department of Pediatric Hematology, Çukurova University Medical Faculty, Adana, Turkey

ABSTRACT

Aim: Immune thrombocytopenia (ITP) is the most common cause of acquired thrombocytopenia in childhood. We aimed to investigate the clinical features of the disease and provide insight into how the treatment method is determined accordingly. It is also intended to examine and compare the treatment responses.

Material and Method: Between January 2013 and December 2018, a total of 80 patients diagnosed with ITP, at the Pediatric Hematology Outpatient Clinic were enrolled in the study. During the study period, we recorded data of all patients thoroughly. The results were compared with those undergoing appropriate medical therapy statistically after the exclusion of the causes of secondary thrombocytopenia.

Results: The mean age of the patients was 5 ± 2.3 years; the ratio of females to males was found to be 1 : 2. Among the most common complaints were ecchymosis (63.7%), followed by petechiae (20%). Four (5%) patients received no treatment. Methylprednisolone, IVIG, and dexamethasone were given in 49 (61.2%), 17 (21.2%), and 8 (10%) patients, respectively. Both of methylprednisolone and IVIG were given to only 2 (2.5%) patients.

Conclusion: The ITP patients receiving IVIG have been found to progress to chronicity more than those receiving methylprednisolone. Our study also presents knowledge to be able to predict the development of chronicity in ITP.

Keywords: ITP, thrombocytopenia, IVIG, steroid treatment

ÖZ

Amaç: İmmün trombositopeni (ITP), çocukluk çağında edinilmiş trombositopeninin en yaygın nedenidir. Bu çalışmada, hastalığın klinik özelliklerini ve buna göre tedavi yönteminin nasıl belirlendiğini araştırmayı amaçladık. Ayrıca tedavi yanıtlarının incelenmesi ve karşılaştırılması amaçlanmaktadır.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2013- Aralık 2018 tarihleri arasında Çocuk Hematoloji Polikliniği'nde İTP tanısı almış toplam 80 hasta çalışmaya alındı. Çalışma süresi boyunca tüm hastaların verilerinin eksiksiz bir şekilde kayıt altına alınmasını sağladık. İkincil trombositopeni nedenleri dışlandıktan sonra son olarak uygun tıbbi tedavi görenlerin sonuçlarını istatistiksel olarak karşılaştırdık.

Bulgular: Hastaların ortalama yaşı 5 ± 2.3 yıldır; kızların erkeklere oranı 1 : 2 olarak bulundu. En sık görülen şikayetler arasında ilk sırada ekimoz (%63,7), ardından peteşi (%20) vardı. Dört (% 5) hasta tedavi almadı. Metilprednizolon, İVİG ve deksametazon sırasıyla 49 (% 61,2), 17 (% 21,2) ve 8 (% 10) hastaya verildi. Hem metilprednizolon hem de IVIG sadece 2 (% 2,5) hastaya verildi.

Sonuç: İVIG alan ITP hastalarının, metilprednizolon alanlara göre kronikleşmeye daha fazla ilerlediği bulunmuştur. Çalışmamız ayrıca ITP'deki kronikliğin gelişimini tahmin etmek için de bilgi sunmaktadır.

Anahtar Kelimeler: İTP, trombositopeni, İVİG, steroid tedavisi

Corresponding Author: Adnan Barutçu

Address: Department of Pediatrics, Çukurova University Medical Faculty, Adana, Turkey

E-mail: adnan_barutcu@hotmail.com

Başvuru Tarihi/Received: 23.09.2020

Kabul Tarihi/Accepted: 19.11.2020





INTRODUCTION

Primary immune thrombocytopenia is the most frequent cause of acquired thrombocytopenia in childhood that occurs as a result of the destruction of thrombocytes. It also tends to recover spontaneously in a short period.^[1] The purpose of ITP treatment in childhood is to increase existing platelets to the level that will not cause bleeding as soon as possible.

Treatment options in acute ITP are listed as high-dose methylprednisolone, intravenous immunoglobulin (IVIG), anti-D IgG, and platelet transfusion. The platelet transfusion is given only when bleeding cannot be stopped or when urgent surgical intervention is required.^[2] Many studies were conducted to compare these pharmacological agents in terms of dosage, effectiveness, side effect, and cost in literature. Some of those show that the platelet count increases fast in children receiving IVIG therapy than in those receiving glucocorticoid therapy (GT) or receiving non-glucocorticoid therapy (NGT). However, what treatment has the best impact on the course of that disease is the subject of debate for the last years.^[3]

Here we summarize the clinical features, hematological pictures, and recent and past infections of patients with ITP at the diagnosis. We examine and compare how should the treatment strategy be managed in ITP patients according to the clinical signs, bleeding symptoms, and complaints on presentation. The responses which are given to each ITP treatment are also intended to evaluate and compare.

MATERIAL AND METHOD

Hundred patients with ITP at the Pediatric Hematology Outpatient Clinic of Çukurova University Faculty of Medicine between January 2013-2018 were evaluated. Ethical approval was obtained from the Ethics Committee of Çukurova University Faculty of Medicine on 08 March 2019 (session number: 86, decision number: 09).

The patients aged between 0-18 years, without any additional diseases leading to thrombocytopenia were included in the study. Twenty patients failed to meet the criteria described above, so they were excluded from the study.

At initial examinations of participants, signs and symptoms, age at which thrombocytopenia occurs, the season of application, gender, presence of known systemic disease, history of vaccination and drug use, history of a recent infection before admission, family history, accompanying hematological findings were all recorded. The signs and symptoms included e.g., mucosal bleeding, petechiae, ecchymoses, bone pain, organomegaly, and lymphadenopathy. The 'history of a recent infection before admission' as experiencing an

infection in the past 1 to 6 weeks before admission. The type of recent infections (e.g., upper respiratory tract infection (URTI), acute gastroenteritis (AGE), or any disease with rash) experienced by the children before admission 1 to 6 weeks ago were also stated.

We ultimately evaluated patients, either acutely or chronically, in the context of ITP and then compared them according to their clinical characteristics, including the following: gender, presence of a recent infection, history of vaccination, season of diagnosis, complaints at presentation, examination findings and laboratory tests. Thrombocytopenic states of the patients lasting more than 6 months were accepted as chronicity. A serological workup, including viral markers, was also done. We re-evaluated and recorded the platelet count, Hgb, and Htc values of the patients in their follow-ups. Treatment regimens (steroid, antibiotic, immunoglobulin, splenectomy, monitoring without medical treatment) of ITP and the rate of improvement and chronicity of ITP were all remarked. Before treatment, bone marrow aspiration was performed in all patients and malignant diseases were ruled out.

According to the clinical progress of the patients, some of our chronic patients were given eltrombopag treatment. We initiated it at a dose of 25 to 50 mg orally once a day by age groups. The dose was increased up to 75 mg in case of no response. We added Mycophenolate mofetil and cyclosporin to the treatments of unresponsive patients.

Statistical Analysis

SPSS Statistics Versiyon 20.0 package program was used. Measurement variables are expressed in mean \pm standard deviation (medians, and minimum and maximum values, where appropriate), while categorical variables were presented in numbers and percentages. We used the chi-square test to compare categorical variables between groups. If assumptions were provided, the comparison of numerical variables between groups was carried out using the Student t-test for independent samples. If not, the nonparametric Mann-Whitney U test was used. All statistical tests were two-sided, and statistical significance was taken as $p < 0.05$.

RESULTS

Of the evaluable 80 patients, 62 (77.5%) satisfied the criteria for acute ITP, 18 (22.5%) for chronic ITP. Thirty-six (45%) of the children were male, and 44 (55%) were female. There was no significant difference regarding gender and the rate of the chronicity of the disease between the groups ($p=0.55$). The ages of the patients were as follows: 27 (33.8%) patients; 0-2 years old, 36 (45%) patients; 2-10 years old, 17 (21.2%) patients; >10 years old. Most of the



patients were between the ages of 2-10; 29 (80.6%) of those were acute ITP, and 7 (19.4%) were chronic ITP. There is no significant differences between the two matched groups in terms of age and the rate of the chronicity of the disease (p=0.55).

At the initial examination of our study participants, children with a history of a recent infection before admission accounted for 22.5% of the total number of patients, while 16 (88.9%) of those had a history of upper respiratory tract infection (URTI), and 2 (11.1%) of those had a history of acute gastroenteritis (AGE).

The values of the hematological parameters in acute ITP patients were as follows: mean platelet count 14567 ± 17079 $103/\mu\text{L}$; mean Htc % 34.6 ± 4.78 ; mean leucocytes 9452 ± 3912 $103/\mu\text{L}$; and mean MPV 10.3 ± 1.76 fL. Chronic ITP patients showed similar results with a mean platelet count of 16607 ± 25486 $103/\mu\text{L}$, mean HTC % 34.7 ± 4.34 , mean leucocytes 9638 ± 2516 $103/\mu\text{L}$, and mean 9.67 ± 1.45 fL. We also found no significant relationship between the hematological findings and acute or chronic clinical course of ITP (Table 1).

Table 1. Comparison of patients according to laboratory findings (n=80)

	Acute ITP (n=62) Mean±SD (min-max)	Chronic ITP (n=18) Mean±SD (min-max)	P
WBC ($10^3/\mu\text{L}$)	9452 ± 3912 (3390-19510)	9638 ± 2516 (6410-14080)	0.64
HCT (%)	34.6 ± 4.78 (22.3-46)	34.7 ± 4.34 (27-43.3)	0.56
PLT ($10^3/\mu\text{L}$)	14567 ± 17079 (1000-95000)	16607 ± 25486 (1000-113000)	0.71
MPV (fL)	10.35 ± 1.76 (6.7-15.3)	9.67 ± 1.45 (6.75-12)	0.12

WBC: White blood cell; HCT: Hematocrit; PLT: Platelet; MPV: Mean Platelet Volume

After the first attack, 4 of patients were followed without treatment (The platelet values of them were more than 20.000 mm^3 , and no significant bleeding symptoms occurred), and no relapse was observed. Seventy-six of patients received the first attack treatment, and 31 of them were cured. In contrast, 45 of those have developed to the need for treatment for the second time due to relapse. Finally, 18 of those have become chronic in 6 months (Figure 1).

Four different treatment regimens, including methylprednisolone, IVIG, dexamethasone, and the combination of methylprednisolone and IVIG, were given to the 76 patients at the first treatment. We administered methylprednisolone, IVIG, dexamethasone, and the combination of methylprednisolone and IVIG to 49 (64.5%), 17 (22.4%), 8 (10.5%) and 2 (2.6%) patients, respectively. The combination therapy with methylprednisolone and IVIG was preferred since the patients were resistant to methylprednisolone.

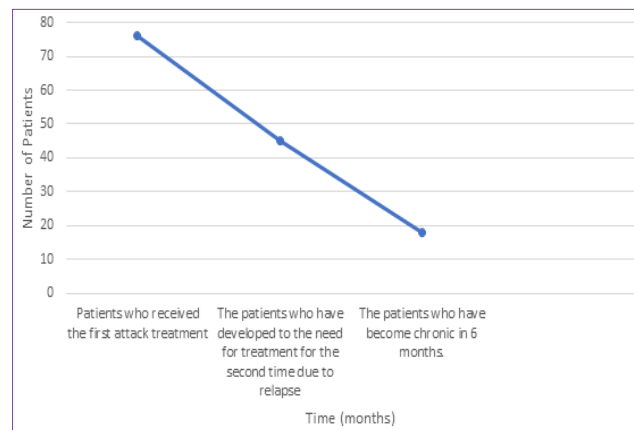


Figure 1. The course of chronicity of patients over time

Among the patients treated, who were given methylprednisolone as the first treatment, while 79.5% of them remained acute ITP, 20.5% became chronic. Of the patients with ITP who received IVIG as the first treatment, 64.7% were observed as acute ITP, 35.3% became chronic. In 75% of the patients who received dexamethasone as the first treatment had an acute clinical course of the disease, whereas 25% of those progressed to chronicity. The effect of dexamethasone on the treatment efficacy as the first treatment option was similar to that of methylprednisolone.

Of the 31 patients who recovered after the first treatment, 19 (61.2%) received methylprednisolone, 7 (22.5%) received IVIG, 4 (12.9%) received dexamethasone, and 1 (3.2%) received the combination therapy with methylprednisolone and IVIG. The chance of cure of patients with methylprednisolone in the first treatment was found to be high; however, this difference was not statistically significant (p=0.49).

We gave 45 patients a second treatment after relapse. IVIG was preferred most frequently in this treatment. In the second treatment, 45% of patients receiving IVIG became chronic. In the second treatment, the patients with IVIG treatment were more likely to progress chronicity than the patients with dexamethasone and methylprednisolone treatments. This difference was also found to be statistically significant (p=0.01) (Table 2).

Table 2. Comparison of the second treatments applied to patients after relapse between the groups

	Acute ITP n (%)	Chronic ITP n (%)	Total n (%)	P
Methylprednisolone	4 (100)	0 (0)	4 (100)	0.01
IVIG	12 (54.6)	10 (45.4)	22 (100)	
Dexamethasone	2 (25)	6 (75)	8 (100)	
Dexamethasone+IVIG	0 (0)	2 (100)	2 (100)	
Methylprednisolone+IVIG	9 (100)	0 (0)	9 (100)	
Total	27 (60)	18 (40)	45 (100)	



The number of patients who developed relapses after the second treatment and admitted for treatment for the third time was 37. IVIG was our most preferred agent in the third treatment. In our third treatment, the second most preferred drug was dexamethasone that 63% of patients and 47% of patients who used it had an acute and chronic course of the disease, respectively.

There were two patients aged 5,5 and 16 years who underwent splenectomy, and both of these patients were male. The study patients received dexamethasone, IVIG, methylprednisolone, cyclosporine, and eltrombopag treatments for 19 and 24 months. Twenty-nine patients received no methylprednisolone during all treatment, in whom ITP followed an acute clinical course in 21 (72.4%) patients and a chronic clinical course in 8 (27.6%) patients. Among those with methylprednisolone treatment, 38, 8, and 2 patients received 1, 2, and 3 treatment regimens, respectively.

DISCUSSION

Children diagnosed with ITP have a chance to heal spontaneously regardless of treatment. Platelet count returns to normal in half of the patients within 4-8 weeks and in two-thirds of children, three months after diagnosis. However, in addition to the low platelet counts of some patients at presentation, if they present with bleeding symptoms, treatment should be started.

Many factors, other than platelet counts, should be carefully considered in the treatment decisions of children. For this reason, the same therapeutic patterns should not be applied universally to all patients with ITP. Recommendations of the American Hematology Association in 2011 emphasizes the importance of a less aggressive approach in the management of pediatric ITP patients and observation in the majority of them presenting with symptoms limited to petechiae and ecchymoses.^[4]

Even if no treatment is given in ITP, 60% of cases have been shown to improve. The best way of treatment of ITP today can also be "wait and watch" treatment. In increasing the platelet count in the early period of the disease, IVIG was found to be more effective, but in terms of relapse, no significant difference was seen between IVIG and methylprednisolone treatment.^[5] In a study by Newland et al.^[6] in 2017 with 10814 children and adult patients, treatment for ITP was given to 3388 patients. Of these patients, 1821 (74% of adults, 31% of children) received treatment for more than three months. Corticosteroids, IVIG, and immunosuppressive agents were used as first-line therapy. It was determined that the rate of immunosuppressive drug administration was increased as the age increases. Corticosteroids have become the most preferred agent in the treatment. Splenectomy, rituximab, and TPO therapy were preferred

in second-line therapy. In a study comparing the analysis of 211 children with ITP in terms of first response to the treatment and recurrence rate, no significant difference was found between methylprednisolone, IVIG, and monitoring without treatment. Therefore, there is consensus on that treatment may not always be necessary for the first improvement of platelet count.^[7]

IVIG is an expensive biological product and fever (38.5°C), meningitis-like findings and injection reaction could be seen as its side effects in the patients. Due to low costs and fewer side effect profiles, steroid use may exceed IVIG use.^[8] 18% of ITP patients receiving methylprednisolone treatment, which we most frequently preferred as the first treatment, have become chronic in our study. Besides, 35% of our ITP patients receiving the second most frequently preferred treatment, IVIG, have had a chronic progression of the disease. In the results of Imbach et al.^[9] 2540 case reports, the treatment given for ITP has been shown not to affect the chronicity of the disease. In a survey by Güngör et al.^[7] with 300 cases in 2018, the relapse rate was significantly higher in cases receiving methylprednisolone ($p < 0.05$). In research with 160 patients, developing of ITP to chronicity was detected in 28 of 105 (26.6%) patients receiving methylprednisolone, while in 17 of 55 (30.9%) patients receiving IVIG treatment.^[10]

We prefer eltrombopag in the treatment of chronic patients due to its possible oral use, and no side effects as immunosuppressants. Presence of alternative treatments such as mycophenolate mofetil and TPO-RA and being aware of the side effects of splenectomy led to decreased rates of splenectomy in our ITP patients. In this study, only two chronic patients underwent splenectomy, and they were observed to have cured after splenectomy; furthermore, no complications developed during and after the operation.

Approximately 39% of our patients were cured after the first treatment. In the first treatment, we preferred more methylprednisolone, and we have seen that our patients receiving IVIG have become more chronic, which was similar to the literature. The ITP patients in whom we primarily preferred methylprednisolone as the second treatment had an acute clinical course of the disease. When IVIG and dexamethasone treatments were compared with methylprednisolone, they were less likely to become chronic, and methylprednisolone was seen to be more successful than IVIG in reducing the development of chronicity in ITP.

CONCLUSION

As a result, the effect of IVIG treatment on the chronicity of ITP is higher than methylprednisolone therapy. Even if in children with severe bleeding requiring pharmacological treatment, for combined treatments, including also IVIG,



should not be rushed. Although methylprednisolone is preferred in the first treatment, it was found that our patients who received IVIG became more chronic. Further studies are needed to predict the development of chronicity in ITP for elucidating the genetic mechanisms of autoantibodies and immune thrombocytopenia rather than demographic characteristics, clinical findings, laboratory findings, and treatment methods.

ETHICAL DECLARATIONS

Ethics Committee Approval: Ethical approval was obtained from the Ethics Committee of Çukurova University Faculty of Medicine on 08 March 2019 (session number: 86, decision number: 09).

Informed Consent: Because the study was designed retrospectively, no written informed consent form was obtained from patients.

Referee Evaluation Process: Externally peer-reviewed.

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

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

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

Acknowledgements: None.



REFERENCES

1. Pels SG. Current therapies in primary immune thrombocytopenia. *Semin Thromb Hemost* 2011;37:621-30.
2. Platelet Disorders of Infancy and Childhood. Nathan and Oski (eds) *Haematology of Infancy and Childhood* 1993:1552-80.
3. Acquired Platelet Defects. Nathan and Oski (eds) *Haematology of Infancy and Childhood, Sixth Edition*. Saunders Company, Philadelphia 2003:1597-609.
4. George JN, Woolf SH, Raskob GE. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. *Blood* 1996;88:3-40.
5. Neunert C, Lim W, Crowther M. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood* 2011;117:4190-207.
6. Newland A, Lee EJ, McDonald V, Bussel JB. Fostamatinib for persistent/chronic adult immune thrombocytopenia. *Immunotherapy* 2018;10(1):9-25.
7. Güngör T, Bilir ÖA, Çulha VK, et al. Retrospective evaluation of children with immune thrombocytopenic purpura and factors contributing to chronicity. *Pediatr Neonatol* 2018.
8. Neunert CE, Buchanan GR, Imbach P, et al. Intercontinental Childhood ITP Study Group Registry II Participants. Severe hemorrhage in children with newly diagnosed immune thrombocytopenic purpura. *Blood* 2008;112(10):4003-8.
9. Imbach P, Kühne T, Müller D, et al. Childhood ITP: 12 months follow-up data from the prospective registry I of the Intercontinental Childhood ITP Study Group (ICIS). *Pediatric blood & cancer*,) 2006;46(3):351-6.
10. Altıntop L, Albayrak D. Oral high-dose methylprednisolone and intravenous immunoglobulin treatments in adult chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol* 1997;56(3):191-2.



A Case of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome with STEC Positivity and Myocardial Involvement

Myokardit ve STEC Pozitifliği ile Seyreden Atipik Hemolitik Üremik Sendrom Tanılı Olgu

 Eylül Şahin¹,  Fatma Devrim²,  Büşra Koç²,  Özlem Dur²,  Aslı Kantar Özşahin²,
 Gülhan Ataku¹,  Pınar Seven¹,  Hasan Ağın¹,  Nida Dinçel²

¹ Department of Pediatric Intensive Care, Dr. Behçet Uz Children's Diseases and Surgery Health Practice and Research Center, University of Health Sciences, İzmir, Turkey

² Department of Pediatric Nephrology, Dr. Behçet Uz Children's Diseases and Surgery Health Practice and Research Center, University of Health Sciences, İzmir, Turkey

ABSTRACT

Hemolytic uremic syndrome (HUS) is a thrombotic microangiopathy characterized by intravascular hemolysis, thrombocytopenia and acute kidney injury. HUS is generally classified into two types. While typical HUS follows a gastrointestinal infection with shiga-toxin producing E. coli (STEC), atypical HUS (aHUS) is associated with autoantibodies or mutations that lead to irregular complement activation. However, according to some recent studies, it was observed that diarrhea and multisystem involvement were seen in both HUS types. STEC positivity was also detected in a little percent of aHUS cases. Histopathological findings compatible with myocarditis were found in postmortem examinations in some cases. Although our case was diagnosed with atypical HUS, typical HUS symptoms such as bloody diarrhea and Shiga toxin 2 positivity were reported and myocardial involvement was observed as a rare complication.

Keywords: HUS, atypical HUS, STEC, myocarditis

ÖZ

Hemolitik üremik sendrom (HÜS), intravasküler hemoliz, trombositopeni ve akut böbrek yetmezliği ile karakterize trombotik bir mikroanjiyopatidir. Hastalık genellikle shiga-toksin üreten E. coli (STEC) enfeksiyonu ile birliktelik gösteren tipik HÜS ve kontrolsüz kompleman aktivasyonu ile ortaya çıkan atipik HÜS (aHÜS) olarak sınıflandırılmaktadır. Ancak son zamanlarda yapılan bazı çalışmalara göre diyarenin her iki HÜS tipinde de görüldüğü, aHÜS olgularında da STEC pozitifliği ile karşılaştığı ve her iki HÜS tipinde de multisistemik tutulumun olduğu görülmüştür. Bazı postmortem incelemelerde miyokardit ile uyumlu histopatolojik bulgular saptanmıştır. Bu raporda kanlı ishal ile başvuran, Shiga toksin 2 pozitifliği göstermesine rağmen aHÜS olarak değerlendirilen ve nadiren görülen miyokard tutulumu gözlenen bir olgu sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: HÜS, atipik HÜS, STEC, miyokardit

INTRODUCTION

Hemolytic uremic syndrome (HUS) is one of the most common causes of acute kidney failure in children and infants. Infections, drugs, systemic diseases, genetic mutations have been accused in etiology. The pathophysiology involves irregular complement activation due to genetic mutations or external factors which helps to determine the type of the disease (1).

While typical HUS follows a gastrointestinal infection with shiga-toxin producing E. coli (STEC), atypical HUS (aHUS) is associated with autoantibodies or mutations that lead to irregular complement activation. Intravascular hemolysis, thrombosis, thrombocytopenia and renal failure presents and multisystemic involvement is reported in both types (1). Although typical cases are thought to

Corresponding Author: Büşra Koç

Address: Department of Pediatric Nephrology, Dr. Behçet Uz Children's Diseases and Surgery Health Practice and Research Center, University of Health Sciences, İzmir, Turkey

E-mail: bsrkoc@hotmail.com

Başvuru Tarihi/Received: 11.11.2020

Kabul Tarihi/Accepted: 26.11.2020



be starting with STEC infections and bloody diarrhea, and atypical cases being younger than 6 months, having family history or recurrent hemolytic attacks, classification according to clinical conditions is quite difficult. Because the treatment protocols are different, it is important to be careful when diagnosing the type of the disease. It was found that STEC positivity may present in cases that do not describe diarrhea. Although STEC positivity is common in the typical HUS, it was observed in 30% of aHUS cases in studies, either. Multisystemic involvement were also seen in both types (2,3). Histopathological findings compatible with myocarditis were found in postmortem examinations in some typical HUS cases (4,5). Although our case was diagnosed with aHUS, it started with typical HUS symptoms such as bloody diarrhea, Shiga toxin 2 positivity, and myocardial involvement was observed as a rare complication.

CASE REPORT

A six months old boy was admitted to emergency department for convulsions. Diarrhea, bloody stool and decrease in urine output was also added to the symptoms 3 days ago. His skin was pale and extremities were edematous in the physical examination. Biochemical analysis revealed elevated serum creatinine of 2.9 mg / dL, urea of 39 mg / dL, lactate dehydrogenase (LDH) of 2828 IU / L. Complete blood count revealed a hemoglobin of 6.9 gr / dL, leukopenia (3900 / mm³) and thrombocytopenia (44000 / mm³). Schistocytes (5%), helmet cells, fragmented erythrocytes were detected in blood smear in several areas.

When the case was evaluated with clinical findings and workup results showing acute kidney injury hemolytic anemia and thrombocytopenia, hemolytic uremic syndrome was considered as diagnosis. Kidney replacement therapy as started for the patient with an anuric course in Pediatric Intensive Care Unit. Eculizumab treatment was given to the patient at the 24th hour of hospitalization with a pre-diagnosis of atypical HUS, considering history of seizures and age of 8 months. Tachycardia and hypotension developed at the 48th hour of continuous veno-venous hemodiafiltration (CVVHDF) therapy. Pericardial effusion was revealed and ejection fraction was calculated as 50% in the echocardiography. Cardiac markers were high in Troponin: 7.5-17.5ng / ml, in CK-MB: 60.3ng / ml. Myocarditis was diagnosed with echocardiographic findings. On the 20th day of the total treatment, plasmapheresis treatment was performed for 3 days in the patient whose hemolysis findings continued. On the 3rd day of plasmapheresis treatment, hemolysis findings stopped and urine output started. ADAMTS 13 activity was normal and Shiga Toxin 2 was detected in tests before treatment. Genetic results

revealed p.Glu566Ala (heterozygous) mutations in the CFB gene and p.His402Tyr (homozygous) mutations in the CFH gene. Based on the genetic work-up of CFB, he was diagnosed as a likely aHUS and has given eculizumab.

DISCUSSION

It has been shown in studies that mutations affecting the alternative complement pathway were detected in half of the patients with atypical HUS (6). Although the most common mutations are seen in the CFH gene 20-30%, more than one mutation may also occur. In our case, mutations in Complement factor B (CFB) and Complement factor H (CFH) genes were detected. There are studies in which the types of mutations are associated with the effectiveness of treatment. In the case report of Galvanuso et al, it was stated that long-term response to Eculizumab treatment of a case diagnosed with atypical HUS may be related to Complement factor I (CFI) and Thrombomodulin (THBD) gene mutations (6).

Although 2 of 3 patients diagnosed with HUS require renal replacement therapy, patients with mild renal involvement have been reported, especially in the group with typical HUS (7). In some patients diagnosed with atypical HUS, which is rarely seen in adults, the clinical picture did not show renal involvement at the beginning, became distinctive later and kidney biopsy was required to clarify the diagnosis (8). Considering the importance of kidney involvement in prognosis, physicians should be careful in the diagnosis stage. In a patient reported in Sri Lanka in 2020, hypertension, sepsis and appendicitis were observed at the onset of the disease, and it was reported that the atypical HUS table developed and treated with long-term plasma exchange treatments (9).

Cardiac complications are rare in patients with HUS and may occur during or after the course of the disease (5). The frequency of cardiomyopathy characterized by atypical HUS-related systolic dysfunction can be up to 10%. The pathophysiology of cardiac involvement is explained by microvascular coagulation and necrosis developing in the heart muscles, or infectious myocarditis developed by infectious verotoxins. In the case reported by Campbell et al. in 2020, a cardiac biopsy was performed on a patient who was diagnosed with atypical HUS and heart failure. Thrombotic microangiopathy characterized by obliterations in intramyocardial arterioles and fragmented erythrocytes rolled up in subintimal region were observed in pathology. It was reported that cardiac functions improved in the controls after months of eculizumab treatment (10).

Myocarditis was detected in our patient in the early period of aHUS, which was complicated by renal failure and convulsions. Accordingly, even if it is rarely seen,



cardiac complications should be taken into consideration and echocardiographic examinations should be routine in HUS patients.

10. Campbell CM, Cassol C, Cataland SR, Kahwash R. (2020) Atypical hemolytic uremic syndrome: a case report of a rare cause of reversible cardiomyopathy. *Eur Heart J Case Rep.* Mar 12;4(2):1-6.

CONCLUSIONS

In atypical HUS cases, shiga toxin can be a triggering factor. Therefore, it should be remembered that cases with STEC positivity may be aHUS. In addition to the typical organ and system involvement of HUS, it can also go with different systemic findings and myocarditis, a rare condition.

ETHICAL DECLARATIONS

Informed Consent: Written informed consent was obtained from all participants who participated in this study.

Referee Evaluation Process: Externally peer-reviewed.

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

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

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

REFERENCES

1. Yürük Yıldırım ZN, Yılmaz A. (2014) Atipik Hemolitik Üremik Sendrom, *Çocuk Dergisi* 14(3):108-115
2. Davin JC, Majoie C, Groothoff J, Gracchi V, Bouts A, Goodship TH, Loirat C. (2011) Prevention of large-vessel stenoses in atypical hemolytic uremic syndrome associated with complement dysregulation. *Pediatr Nephrol.* 26:155–157.
3. Neuhaus TJ, Calonder S, Leumann EP. Heterogeneity of atypical hemolytic uremic syndromes. (1997) *Arch Dis Child;* 76(6): 518-21.
4. Hosler GA, Cusumano AM, Hutchins GM. (2003) Thrombotic Thrombocytopenic Purpura and Hemolytic Uremic Syndrome Are Distinct Pathologic Entities. A Review of 56 Autopsy Cases, *Arch Pathol Lab Med;* Jul;127(7):834-9.
5. Eckart P, Guillot M, Jokic M, Maragnes P, Boudailliez B, Palcoux JB, Desvignes V. (1999) Cardiac Involvement During Classic Hemolytic Uremic Syndrome, *Arch Pediatr,* Apr;6(4):430-3.
6. Calvaruso L, Naticchia A, Ferraro PM, Vischini G, Costanzi S. (2019) Deterioration in Clinical Status Is Not Enough to Suspend Eculizumab: A Genetic Complement-Mediated Atypical Hemolytic Uremic Syndrome Case Report. *Case Rep Nephrol.* doi:10.1155/2019/9264824.
7. Costin M, Cinteza E, Balgradean M. (2019) Hemolytic Uremic Syndrome – Case report. *Maedica (Buchar).* Sep;14(3):298-300.
8. Mohammed SK, Mubarak A, Nadeem B, Khan K, Muddassir S. (2019) Atypical Hemolytic Uremic Syndrome: A Case Report. *Cureus.* May 10;11(5):e4634.
9. Basnayake BMD, Wazil AWM, Nanayakkara N, Samarakoon SMDK, Senavirathne EMSK, Thangarajah BUEWDR, Karunasena N, Mahanama RMBSS. (2020) Atypical hemolytic uremic syndrome: a case report. *J Med Case Rep.* Jan 13;14(1):11.



İmmün Yetmezliği ve Konjenital Kalp Hastalığı Olan Çocukta Delftia Acidovorans Sepsisi

Delftia Acidovorans Sepsis In An Immunodeficient Child With Congenital Heart Disease

● Kübra Ertan¹, ● Resul Yılmaz²

¹Selcuk University School of Medicine Department of Pediatrics, Konya, Turkey

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

ÖZ

Delftia acidovorans aerobik, non-fermente bir Gram-negatif basildir. PDA ligasyonu ve pulmoner banding operasyonu sonrasında kardiyovasküler cerrahi yoğun bakım ünitesinde takip edilen 4 aylık kız hastanın postoperatif 22. gününde genel durum bozukluğu ve ateşi mevcuttu. Nozokomial sepsis lehine değerlendirilen hastadan kan kültürleri gönderilmiş, 5 gün süre ile sefepim tedavisi verilen hastanın kan kültüründe K. Pneumonia ve D. acidovorans üremesi saptanmıştır. K. Pneumonia ve D. acidovorans'a bağlı septisemi tanısıyla kolistin ve meropenem tedavisine geçilmiştir. Çoklu antibiyoterapi kullanımına rağmen dirençli mikroorganizma üremeleri saptandığı için immünolojik tetkikleri yapılmış, intravenöz immunglobulin tedavisi verilmiştir, ancak hasta takibinin 33. gününde kaybedilmiştir. Literatürde pediatrik immün yetmezlik hastalarında D. acidovorans ilişkili bakteriyemi olgusu bildirilmediğinden, pulmoner banding ve PDA ligasyonu sonrasında immün yetmezlikli pediatrik bir hastada gelişen D. acidovorans ilişkili nozokomial sepsis olgusu sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Delftia acidovorans, immün sistemi baskılanmış konak, çocuk, sepsis, konjenital kalp hastalığı

ABSTRACT

Delftia acidovorans is an aerobic, non-fermented Gram-negative bacillus. After PDA ligation and pulmonary banding operation, a 4-month-old female patient who was followed up in the cardiovascular surgery intensive care unit had a general status deterioration and fever on the 22nd postoperative day. Blood cultures were taken from the patient who was evaluated as nosocomial sepsis, and K. Pneumonia and D. acidovorans were detected in the blood culture of the patient who was given cefepime treatment for 5 days. Colistin and meropenem treatment was started with the diagnosis of septicemia due to K. Pneumonia and D. acidovorans. Despite the use of multiple antibiotherapy, since resistant microorganism growth was detected, immunological examinations were performed and intravenous immunoglobulin treatment was given due to immune deficiency, but the patient died on the 33rd day of follow-up. Since there is no case of D. acidovorans-associated bacteremia in pediatric immunodeficiency patients in the literature, a case of D. acidovorans-associated nosocomial sepsis developed in an immunocompromised pediatric patient after pulmonary banding and PDA ligation is presented.

Keywords: Delftia acidovorans, immunocompromised host, child, sepsis, congenital heart disease

GİRİŞ

Delftia acidovorans aerobik, non-fermente bir Gram-negatif basildir. Pseudomonas rRNA homology group III içerisinde sınıflandırılmaktadır(1,2). Nadiren klinik olarak önemli olur, genellikle patojenik olmayan, toprakta ve suda bulunan bir mikroorganizmadır(2). Literatürde bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda pnömoni,

katater ilişkili bakteriyemi, sürekli periton diyalizi olan ayaktan hastalarda peritonit, göz enfeksiyonu, endokardit ve AIDS'li hastalarda enfeksiyon ajanı olduğu vakalar bildirilmiştir (3). Literatürde pediatrik immün yetmezlik hastalarında D. acidovorans ilişkili bakteriyemi olgusu bildirilmediğinden, pulmoner banding ve PDA

Corresponding Author: Kübra Ertan

Address: Selcuk University Training and Research Hospital, Clinic of Pediatrics, Konya, Turkey

E-mail: kertan91@gmail.com

Başvuru Tarihi/Received: 17.11.2020

Kabul Tarihi/Accepted: 26.11.2020





ligasyonu sonrasında immün yetmezlikli pediatrik bir hastada gelişen *D. acidovorans* ilişkili nozokomial sepsis olgusu sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

Dört aylık kız, PDA, trabekuler VSD, sekundum ASD, PHT tanıları ile takip edilen ve kardiyovasküler cerrahi tarafından PDA ligasyonu ve pulmoner banding operasyonu yapılan hastanın postoperatif kardiyovasküler cerrahi yoğun bakım ünitesinde takibi yapılmıştır. Kardiyovasküler cerrahi yoğun bakım ünitesindeki takibi esnasında postoperatif amikasin ve sulbaktam ampisilin tedavisi başlanmış olan hastanın genel durumunda bozulma, entübasyon ihtiyacı, aspirasyon gerekliliğinde artış, sekresyonlarında kıvam, renk değişikliği olması nedeniyle 10 gün süre ile meropenem ve vankomisin tedavisi verilmiştir. Postoperatif 22. gününde genel durum bozukluğu, ateş nedeniyle hastadan kan kültürü gönderilmiş ve nozokomial sepsis lehine değerlendirilen hastaya sefepim tedavisi başlanmıştır. 5 gün süre ile sefepim tedavisi verilmiş, kan kültüründe *K. Pneumonia* ve *D. acidovorans* üremesi saptanmıştır. Hastanemizde Deltia acidovorans için rutin kültür antibiyogramı teknik nedenlerden çalışılmamaktadır. *Klebsiella pneumonia* için çalışılan antibiyogramda sadece kolistin duyarlılığı ve ertapenem, amikasin, gentamisin, piperasilin tazobaktam, sefepim, siprofloksasin direnci saptanmıştır. *K. Pneumonia* ve *D. acidovorans*'a bağlı septisemi tanısıyla kolistin ve meropenem tedavisine geçilmiştir. Çoklu antibiyoterapi kullanımına rağmen dirençli mikroorganizma üremeleri saptandığı için immünolojik tetkikleri yapılmış, intravenöz immunglobulin tedavisi verilmiştir. Periferik lenfosit alt grupları incelemesinde T hücre serilerinin ve NK hücrelerinin oranları ve mutlak sayıları normalden düşük, CD19(+) B hücre oranı normalden artmış, mutlak sayısı normal, CD3(+) HLA DR(+) hücre oranı düşük bulunmuştur. Kardiyovasküler cerrahide postoperatif 27. gününde takibi esnasında genel durumu bozuk olan, hipotansif seyreden hasta septik şok olarak değerlendirilerek çocuk yoğun bakım ünitesine devralınmıştır. Hastanın fizik muayenesinde ateşi 35,5 derece, kapiller dolum zamanı uzun (5-6 sn), deri turgor tonusu azalmış, solunum sistemi muayenesinde entübe, her iki akciğer solunum sesleri azalmış ve kaba ralleri saptanmıştır. Kardiyovasküler muayenesinde S1+ S2+ kalp tepe atımı 140/dk ritmik, 4/6 pansistolik üfürüm, thrill mevcuttu. Tansiyonu 60/35 mmHg olarak ölçülmüştür. Laboratuvar incelemesinde WBC 32,1 K/uL, Hgb 7,9 g/dL, Plt 152 K/uL, NE# 14,35 K/uL, venöz kan gazında pH 6,6, pCO2 159 mmHg, pO2 51,7 mmHg, lac 14,3, HCO3 16,2 mmol/L, albumin 2,5 g/dL, ALT 66 U/L, kreatinin 0,42 mg/dL, sodyum 140 mEq/L, potasyum 4,98 mmol/L ölçüldü. Hipotansif seyreden hastaya önce dobutamin sonrasında ise dopamin infüzyonu başlanılmış, hipotansif seyri devam eden

hastanın tedavisine inotrop desteği olarak nöradrenalin ve terlipressin eklenmiştir. Hastanın takibinde kreatin artışı ve idrar çıkışında azalma olması üzerine sepsise bağlı akut böbrek yetmezliği lehine değerlendirilmiş, 4 kez kardiyak arrest olan hasta postoperatif 33. gününde kaybedilmiştir.

TARTIŞMA

D. acidovorans toprakta, suda ve hastane ortamında bulunur. Solunum yolundan, gözlerden ve kandan izole edilebilir; ancak nadiren klinik olarak anlamlıdır(4). Bu yazıda pediatrik kardiyovasküler cerrahi sonrasında immün yetmezliği olan çocuk hastada ortaya çıkan *D. acidovorans*'a bağlı nozokomial sepsis vakası sunulmuştur.

Türkçe literatürde pnömoni ve bakteriyemi içeren (5), nötropenik bir hastada pnömoni vakası (4) ve immünsüpresif ilaç kullanımı olan hastada pnömoni içeren birer vaka (17) bildirilmiştir. Tas ve arkadaşları (5) 79 yaşında KOAH ve kalp yetmezliği bulunan bir hastada nazokomial pnömoni ve bakteriyemi bildirmişlerdir. *D. acidovorans* derin trakeal aspirat örneğinden ve arteriyel kataterden alınan kan kültüründe izole edilmiş, meropenem tedavisi altındaki hasta kaybedilmiştir. Bilgin ve arkadaşları(5) ise, 68 yaşında B hücreli akut lenfositik lösemili nötropenik hastada pnömoni vakası bildirmişlerdir. Balgam kültüründe *D. acidovorans* saptanmış ve piperasilin-tazobaktam ve siprofloksasin ile tedaviye yanıt alınmıştır. Yıldız ve arkadaşları (17) 52 yaşında TTP nedeniyle immünsüpresif ilaç kullanımı olan hastada pnömoni vakası sunmuşlardır. Mikroorganizma bronkoalveolar lavaj kültüründe izole edilmiş, piperasilin-tazobaktam ve klaritromisin tedavisine cevap vermiştir.

D. acidovorans ilişkili nazokomial akciğer enfeksiyonu içeren üç vaka bildirilmiştir (3,7,8). Franzietti ve arkadaşları (7), AIDS'li bir hastada nozokomial pnömoni enfeksiyonunu sunmuşlardır. Mikroorganizma bronkoalveolar lavajdan izole edilmiş ve hastada seftazidim tedavisine yanıt alınmıştır. Khan ve arkadaşları (8) 4 yaşında, immün süpresif olmayan, ampiyemli pediatrik bir vaka bildirmişlerdir. *D. acidovorans*, drenaj tüpünden ve endotrakeal aspirat örneğinden izole edilmiştir. Hasta sefaperazon-sulbaktam tedavisine rağmen yaşamını kaybetmiştir. Chun ve arkadaşları (3), 53 yaşında immünsüpresif olmayan bir hastada *D. acidovorans* ile ilişkili kronik bir ampiyem vakasını bildirmişlerdir. Mikroorganizma ampiyem örneği ve perkutan kateterler yoluyla drenajdan tekrar tekrar izole edilmiş, hasta imipenem-kolistin tedavisine yanıt vermiştir.

Katater ilişkili bakteriyemi içeren 6 vaka bildirilmiştir (1,9-13,18). Kawamura ve arkadaşları (1), metastatik nöroblastomlu 11 yaşında kız çocuğu otolog kemik iliği nakli sonrasında tekrarlayan bakteriyemi epizodlarında



kan kültürlerinde izole edilen tek suş *D. acidovorans* olup kalıcı kataterin çıkarılması enfeksiyonun sonlanmasına neden olmuştur. Castagnola ve arkadaşları (9), 9 yaşında non hodgkin lenfoma ve oküler reaktifite olmuş herpes simplex virüs nedeniyle intravenöz asiklovir tedavisi almakta iken sepsis bulguları olan hastanın kan kültüründe *D. acidovorans* izole edilmiştir. Ender ve arkadaşları (10), 4 yaşında metastatik nöroblastomlu otolog kemik iliği nakli sonrasında nüks nedeniyle kemoterapi aldıktan sonra septisemi bulguları olan hastanın kataterden alınan kan kültüründe *D. acidovorans* izole edilmiştir. Hasta siprofloksasin tedavisine yanıt vermiştir. Lang ve arkadaşları (12), 65 yaşında NK hücreli lenfoma hastası nötropenik sepsis vakası bildirmişlerdir. Kataterden alınan kan kültüründe *D. acidovorans* izole edilmiş ve imipenem-kolistin tedavisine yanıt alınmıştır. Chotikanatis ve arkadaşları (13), son dönem böbrek yetmezliği nedeniyle hemodiyaliz alan 10 yaşında kız hastada bakteriyemi vakası bildirmişler ve kan kültüründe *D. acidovorans* izole edilmiştir. Patel ve arkadaşları (18), 49 yaşında vertebral osteomyelit tedavisi alan hastada katater ilişkili septik pulmoner emboli vakası bildirmişlerdir. Kan kültürlerinde mikroorganizma izole edilmiştir, piperasilin-tazobaktam tedavisine yanıt alınmıştır.

D. acidovorans'a bağlı keratit (14), endokardit (15) ve bakteriyel translokasyon sonrası septisemi (16) içeren

birer vaka bildirilmiştir (14-16). Ray ve arkadaşları (4) 14 yaşında keratit vakası sunmuşlardır. Korneal kazıntı kültüründe mikroorganizma izole edilmiş, hasta siprofloksasin tedavisine yanıt vermiştir. Mahmood ve arkadaşları (15) 30 yaşında uyuşturucu bağımlılığı, hepatit C enfeksiyonu olan endokardit vakası bildirmişlerdir. Endokardit nedeniyle opere edilen hastanın operasyon esnasında alınan kan kültürü, doku kültüründe *D. acidovorans* izole edilmiş ve seftriksone tedavisine yanıt alınmıştır. Hagiya ve arkadaşları (16), 46 yaşında organofosfat zehirlenmesi sonrasında bakteriyel translokasyona bağlı septisemi vakası bildirmişlerdir. Kan kültüründe *D. acidovorans* izole edilmiş ve piperasilin-tazobaktam tedavisine yanıt alınmıştır.

D. acidovorans ile ilişkili enfeksiyonlar nadir görülür. Farklı yaş gruplarında olabileceği gibi hem bağışıklığı baskılanmış hem de bağışıklığı yeterli hastalarda ortaya çıkabilir. *D. acidovorans* enfeksiyonu kronik böbrek yetmezliği, HIV/AIDS, immün sistemi baskılanmış hastalar, malignite hastalarında, immünsüpresif tedavi alanlarda klinik olarak önemli olabilir. Mikroorganizma toprakta, suda birçok çevresel ortamda bulunduğu için patojenliğini belirlemek zor olabilir. Bu vakada *D. acidovorans* herhangi bir çevresel ortamdan veya başka hasta kültüründen izole edilmediğinden, mevcut vakada organizma patojen olarak kabul edilmiştir.

Grup	Yaş	İzole edilen bölge	Tedavi	Yanıt	Hastalık
Tas ve ark. (5)	79	Trakeal aspirat kültürü ve kan kültürü	Meropenem	Exitus	KOAH, kalp yetmezliği
Bilgin ve ark. (4)	68	Balgam kültürü	Piperasilin-tazobaktam, siprofloksasin	Yaşıyor	B hücreli akut lenfositik lösemi
Franzietti ve ark. (7)	Bilinmiyor	Bronkoalveolar lavaj	Seftazidim	Yaşıyor	AIDS
Khan ve ark. (8)	4	Drenaj kültürü, endotrakeal aspirat	Sefaperizon, Sulbaktam	Exitus	Ek hastalık yok
Chun ve ark. (3)	53	Drenaj kültürü	İmipenem, kolistin	Yaşıyor	Ek hastalık yok
Kawamura ve ark. (1)	11	Kan kültürü	Seftazidim	Yaşıyor	Metastatik nöroblastom
Castagnola ve ark. (9)	9	Kan kültürü	Bilinmiyor	Yaşıyor	Non hodgkin lenfoma
Ender ve ark. (10)	4	Kan kültürü	Siprofloksasin	Yaşıyor	Metastatik nöroblastom
Lang ve ark. (12)	65	Kan kültürü	İmipenem, kolistin	Yaşıyor	NK hücreli lenfoma
Chotikanatis ve ark. (13)	10	Kan kültürü	Sefepim	Yaşıyor	Son dönem böbrek yetmezliği
Ray ve ark. (14)	14	Korneal kazıntı kültürü	Siprofloksisin	Yaşıyor	Ek hastalık yok
Mahmood ve ark. (15)	30	Kan kültürü ve doku kültürü	Seftriakson	Yaşıyor	Uyuşturucu bağımlılığı ve Hepatit C
Hagiya ve ark. (16)	46	Kan kültürü	Piperasilintazobaktam	Yaşıyor	Organofosfat zehirlenmesi
Yıldız ve ark. (17)	52	Bronkoalveolar lavaj	Piperasilintazobaktam, klaritromisin	Yaşıyor	Trombotik trombositopenik purpura
Patel ve ark. (18)	49	Kan kültürü	Piperasilintazobaktam	Yaşıyor	Vertebral osteomyelit ve uyuşturucu bağımlılığı



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

- Kawamura I, Yagi T, Hatakeyama K, et al. Recurrent vascular catheter-related bacteremia caused by *Delftia acidovorans* with different antimicrobial susceptibility profiles. *J Infect Chemother*. 2011;17(1):111-3.
- Gilligan PH, Lum G, Vandamme P, Whittier S. *Burkholderia*, *Stenotrophomonas*, *Ralstonia*, *Brevundimonas*, *Comamonas*, *Delftia*, *Pandoraea*, and *Acidovorax*. In Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC, eds. *Manual of Clinical Microbiology*, 8th edn. Washington: Am. Soc. Microbiol, 2003:729-748.
- Chun J, Lee J, Bae J, et al. *Delftia acidovorans* Isolated from the Drainage in an Immunocompetent Patient with Empyema. *Tuberc Respir Dis* 2009;67(3):239-43.
- Bilgin H, Sarmis A, Tigen E, Söyletir G, Mulazimoglu L, et al. *Delftia acidovorans*: A rare pathogen in immunocompetent and immunocompromised patients. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2015; 26(5): 277–279.
- Tas T, Küçükbayrak A, Koçoğlu E, vd. Arteriyel kateter ile ilgili *Delftia acidovorans*'ın neden olduğu nozokomiyal pnömoni ve bakteremi. *Dicle Med J*. 2012; 39 : 452–4.
- Perla R, Knutson E. *Delftia acidovorans* bacteremia in an intravenous drug abuser. *Am J Infect Dis* 2005;1(2): 73-4.
- Franzetti F, Cernuschi M, Esposito R, Moroni M. *Pseudomonas* infections in patients with AIDS and AIDS related complex. *J Int Med*. 1992; 231:437–43.
- Khan S, Sistla S, Dhodapkar R, Parija SC. Fatal *Delftia acidovorans* infection in an immunocompetent patient with empyema. *Asian Pac J Trop Biomed*. 2012; 2: 923.
- Castagnola E, Tasso L, Conte M, Nantron M, Barretta A, Giacchino R. Central venous catheter-related *Comamonas acidovorans* infection in a child with non-Hodgkin's lymphoma. *Clinical Infectious Diseases*, 19(3), 559-560.
- Ender PT, Dooley DP, Moore RH. Vascular catheter-related *Comamonas acidovorans* bacteremia managed with preservation of the catheter. *Pediatr Infect Dis J*. 1996;15:918–20.
- Lair MI, Bentolila S, Grenet D, Cahen P, Honderlick P. *Oerskovia turbata* and *Comamonas acidovorans* bacteremia in a patient with AIDS. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1996; 15: 424–6.
- Lang KJ, Chinzowu T, Cann KJ. *Delftia acidovorans* as an unusual causative organism in line-related sepsis. *Indian J Microbiol*. 2012; 52:102–3.
- Chotikanatis K, Bäcker M, Rosas-Garcia G, Hammerschlag MR. Recurrent intravascular-catheter-related bacteremia caused by *Delftia acidovorans* in a hemodialysis patient. *J Clin Microbiol*. 2011;49:3418–21.
- Ray M, Lim DK. A rare polymicrobial keratitis involving *Chryseobacterium meningosepticum* and *Delftia acidovorans* in a cosmetic contact lens wearer. *Eye & Contact Lens* 2013;39: 192–193.
- Mahmood S, Taylor KE, Overman TL, McCormick MI. Acute infective endocarditis caused by *Delftia acidovorans*, a rare pathogen complicating intravenous drug use. *Journal of Clinical Microbiology* p. 3799–3800.
- Hagiya H, Murase T, Sugiyama J, Kuroe Y, Nojima H, Naito H, Hagioka S, Naoki Morimoto N. *Delftia acidovorans* bacteremia caused by bacterial translocation after organophosphorus poisoning in an immunocompetent adult patient, *J Infect Chemother* (2013) 19: 338–341.
- Yıldız H, Sunnetcioglu A, Ekin S, Baran I, Ozgokce M, Asker S, Uney I, Turgut E, Akyuz S, *Delftia acidovorans* pneumonia with lung cavities formation, *Colomb Med (Cali)*. 2019; 50(3): 215-21.
- Patel D, Iqbal AM, Mubarak A, Vassa N, Godil R, Saad M, Muddassir S, *Delftia acidovorans*: A rare cause of septic pulmonary embolism from catheter-related infection: Case report and literature review, *Respir Med Case Rep*. 2019; 27: 100835 .



Anne Sütü Alternatifleri: Hangi Formülü Ne Zaman Kullanmalı?

Human Milk Alternatives: When to Use Which Formula?

 Ayşegül Bükülmez¹

¹Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Afyonkarahisar, Türkiye

ÖZ

Anne sütü bebek beslenmesinde tavsiye edilen çok önemli ve değerli bir besindir. Ancak anne sütünün verilmesinin mümkün olmadığı, yetersiz olduğu durumlarda endüstriyel olarak üretilen formüller verilmesi önerilmektedir. İnek sütü protein bazlı olan formüller anne sütüne mümkün olduğunca benzetilmeye çalışılmakla birlikte henüz anne sütünün tüm özelliklerini içeren bir formüle bulunmamaktadır. Bebeğin gelişimi büyümesi ve nörolojik gelişimini sağlayacak formüller kullanılmalıdır. Son yıllarda inek sütü protein alerjisindeki artışlar nedeniyle alternatif olarak diğer memeli sütleri ve bitkisel bazlı sütlerin kullanımı tartışılmaya başlanmıştır. Ancak diğer memeli sütlerinin ve bitkisel bazlı ürünlerin besinsel içeriklerinin kalite ve kantitesinin tam olarak çocukların ihtiyacını karşılayabilmesi henüz mümkün değildir. Bu nedenle anne sütü alternatifi kullanılması endike ise önce hekimin önerisi ile aileye öneride bulunulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Anne sütü, formula, bitki bazlı sütler, diğer memeli sütleri, beslenme

ABSTRACT

Human milk is a very important and valuable food that is recommended for baby nutrition. However, it offers industrial formulas on the grounds that it is not possible to give human milk and it is insufficient. Cow's milk based formulas that require growth and neurological development of the baby's development should be used. The use of mammalian milk and herbal milk has started to be discussed as an alternative due to the increase in cow's milk protein allergy. However, it is not yet possible that the quality and quantity of other mammalian milk and herbal nutritional ingredients may not fully meet their needs. Therefore choose human milk alternative should be suggested to the family with the recommendation of the physician.

Keywords: Human milk, formula, plant based milks, other mammalian milks, nutrition

GİRİŞ

Anne sütü term ve preterm beslenmesinde en iyi besin kaynağı olan biyolojik bir sıvı olarak bilinmektedir. Bebeğin gastrointestinal ve immun sistemini modifiye eden aynı zamanda beyin gelişimini düzenleyen biyoaktif ajanlar içermektedir. Anne sütü özellikle obezite ve tip 1 ve 2 diabetes mellitus gibi geç metabolik hastalıkların, astım, atopik dermatit, üst solunum yolu enfeksiyonları, gastroenterit ve ani bebek ölüm sendromunun gelişimini önlemektedir. Süt çocuğu beslenmesinde Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ve Amerikan Pediatri Akademisi en az altı ay sadece anne sütü kullanılmasını, 2 yaşına kadarda ek gıdalar ile birlikte kullanılmasını önermektedir (1-6).

Anne sütü zengin besin içeriğinin yanısıra ucuz, kolay ulaşılabilir olup anne ile bebek arasında psikolojik bağ sağlar. Anne sütü ile beslenme kararı kişisel olduğu kadar birçok faktörden de etkilenmektedir. Anne sütünün verilemediği durumlarda çocuklara formüller verilmektedir. Yaşamın ilk 6 ayında optimal beslenme için uygun bir formüle henüz tam olarak üretilmemiştir (1). Anne sütü proteinler, peptidler, karbonhidrat, yağ, vitaminler, mineraller, sindirim enzimleri, hormonlar, makrofaj, kök hücreler, büyüme faktörleri, immunmodulator ajanlar, oligosakkaridler ve mikrobiyom gibi biyolojik aktif komponentler

Corresponding Author: Ayşegül Bükülmez

Address: Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.B.D., Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalı, Afyonkarahisar, Türkiye

E-mail: aysegulbukulmez@yahoo.com

Başvuru Tarihi/Received: 06.08.2020

Kabul Tarihi/Accepted: 21.09.2020



içermektedir (7,8). Oligosakkarid gibi bazı biyoaktif moleküller protein ve lipid kaynaklı olup sindirilemez. Anne sütü oligosakkaridleri gastrointestinal sistemde bulunan Salmonella, Listeria ve Campylobacter gibi patojenlere karşı antiinfektif özelliklere sahiptir. Ayrıca bu oligosakkaridler dengeli mikrobiyotanın oluşumunda önemli rol oynamaktadır (9).

Anne sütünün %87'si su, %3,8'i yağ %1'i protein %7'si laktoz içermektedir. Yağ ve laktoz anne sütündeki enerjinin %40-50 sini oluşturmaktadır. Anne sütünün bileşimi dinamik olup zamanla değişmekte olup bu değişimler çocuğun büyümesi ile uyumludur. Örneğin bebeğin susuzluğunu gideren ön süt yüksek oranda laktoz içerirken, son süt ise yüksek oranda yağ içermektedir. Bu değişiklikler çocuğun yaşına, annenin diyetine, sağlık durumuna ve çevresel etkiye göre değişmektedir. Erken laktasyon döneminde anne sütünün protein içeriği 0,8-1,6g/100 ml iken 6. aydan sonra bu içerik 0,7-0,8g /100 ml olarak değişmektedir. Anne sütünün yağ içeriği annenin diyeti ile birlikte annenin gebelik sürecinde aldığı kiloyla pozitif ilişkilidir. Yağ ve proteinin aksine anne sütündeki laktoz içeriği postpartum 21. günden itibaren oldukça stabildir. Laktozun stabil kalması anne sütündeki ozmotik basıncı sabit tutarken, mineral ve kalsiyum emilimine yardımcı olur. Anne sütünde kazein ve whey olmak üzere 2 tip protein olup kazein midede pıhtı şekline gelirken whey sıvı şeklinde bulunmaktadır. Sütün evresine göre whey protein içeriği %80-50 oranında değişmektedir. Anne sütündeki whey/kazein oranı erken laktasyonda 70/30, 80/20 iken geç laktasyonda 50/50'ye azalır. İnek sütünde whey proteini %18 oranında bulunmaktadır. Çocuk formullarındaki yüksek kazein içeriği anne sütüne göre daha geç sindirilmesine neden olur. Kazein ve whey proteinlerindeki aminoasit içerikleri farklı olup anne sütünün evresine göre aminoasit düzeyleri değişmektedir (1).

Beyin nörotransmitteri ve bağırsak hücreleri için başlıca enerji kaynağı olan glutamin aminoasidi matur sütte kolostruma göre 20 kat fazla bulunmaktadır. Anne sütündeki başlıca whey proteinleri alfa-laktalbumin, laktoferrin, sekretuar immunglobulin A, lizozim, folat bağlayıcı protein, bifidus faktör, kazein, lipaz, amilaz, alfa 1 antitripsin, antikimotripsin ve tripsindir. Anne sütündeki yağ içeriği %3,5-%4,5 arasında olup trigliseridler total lipidlerin %95'ini oluşturur. Yaklaşık yarısı sature yağ olup %23'ü palmitik asittir (C16:0). Monoansature yağ asidi olan oleik asit (C18:1w19) %16 oranında bulunur. Ayrıca anne sütünde linoleik asit (C18:2w6) %15 ve alfa-linolenik asit (C18:3w3) %0,35 oranında iki esansiyel yağ asidi bulunmaktadır. Gebeliğin son trimesterinde uzun zincirli yağ asitleri anneden bebeğe geçerken, doğumdan sonrada anne sütüne geçer. Bu iki esansiyel aminoasitte bebeğin büyümesi, inflamatuvar cevap, immun fonksiyon, görme ve bilişsel işlemler için gerekli olan araşidonik asit (AA,C20:4w6) ve eikazopentanoik asite (EPA,C20:5w3) dönüşmektedir (1).

İnek sütü ve süt ürünleri bebek beslenmesinde ve gelişiminde önemli yeri olan enerji, kalsiyum, protein, vitamin ve besin kaynağıdır. İnek sütü olan formullarla bebeklerin tanışması anne sütünün verilmesinin yetersiz veya kontrendike olduğu durumlarda görülür. İnek sütü protein oranı % 3,5 (%80 kazein, %20 serum proteini), lipid (trigliserid) %3-4, karbonhidrat (laktoz) %4,6, mineral tuzları (kalsiyum, fosfor, potasyum, magnezyum, sodyum) ve vitaminler (B1, B2, B6, retinol, karoten, tokoferol) % 1 ve % 88'i sudan oluşur (10,11). Amerika Birleşik Devletleri İlaç Gıda ve Kozmetik kanununa (FDCA) göre formula kısmen veya tamamen anne sütüne benzer süt çocuklarında anne sütü yerine kullanılmak üzere önerilen gıdalar olarak tanımlanmaktadır. Anne sütü çocuk beslenmesinde altın standart olduğundan inek sütü kullanılarak anne sütüne benzer formullar oluşturulmaya çalışılmıştır. Ancak anne sütü gastrointestinal sistem gelişimi, immun destek ve nörogelişim açısından bebekleri desteklerken formulların bu özellikleri sağlamanın henüz tam olarak imkanı yoktur. Formullarda hormonlar, immunglobulinler enzimler ve canlı hücrelerin anne sütündeki gibi olmadığı bilinmektedir (12-14). Piyasada satılan formullar 3 formda bulunmaktadır (14).

1. Toz formula: En az pahalı olan form olup beslenmeden önce suyla karıştırılmalıdır.
2. Konsantre sıvı formula: Eşit miktarda suyla karıştırılarak hazırlanmalıdır.
3. Hazır formula: En pahalı formdur.

Formullar 3 sınıfa ayrılır;

1. Süt bazlı formullar: İnek sütüne bitkisel yağ, vitaminler, mineraller ve demir eklenerek sağlıklı term bebekler için hazırlanırlar.
2. Soya bazlı formullar: Soya proteininden elde edilip, bitkisel yağ, mısır şurubu ve/veya sükröz eklenerek hazırlanır.
3. Özel formullar: Düşük doğum ağırlıklı ve prematüre bebekler, metabolik ve intestinal malformasyonlar gibi hastalıklar için üretilmiş özel formullardır. Bu ürünler az miktarda sodyum ve proteinlerin alt ürünlerini içerir. İnek sütü proteinlerini tolere edemeyen çocuklar için hazırlanmış ürünlerdir (14).

Formullar bebeğin tüm besin ihtiyaçlarını karşılamayı amaçlamaktadır. Ancak kalorileri anne sütünden fazla olmaktadır. Bu nedenle formullar yüksek standartta ve kalitede olmalıdırlar. Formullar, Uluslararası Gıda Standartları (Codex Alimentarius FAO&WHO) ve Avrupa Çocuk Gastroenteroloji Hepatoloji ve Beslenme Derneği (ESPGHAN) önerilerine göre hazırlanmaktadır. Anne sütü yerine yaygın olarak kullanılan formula standart inek sütü bazlı olup gramı 0,67-0,70 kcal'dir. Buna göre term formulların 100 ml'si 60-70 kcal olmalıdır. İnek sütü bazlı olan standart formullarda whey: kazein oranı 60:40 protein içeriği 2-2,5 g/100 ml, protein/enerji <3g/100 kcal

olmalıdır. İnek sütü bazlı formullar antibiyotik, nükleotid, uzun zincirli yağ asitleri, prebiyotik, oligosakkaritler, probiyotik bakteri, vitaminler, mineraller, bazı biyoaktif peptitler içerir. D formu aminoasitler asidoz yaptığından formulalara sadece L formları eklenmelidir (2). Son yıllarda formulalara da fonksiyonel içeriklerden olan poliansature yağ asitleri, nükleotidler, prebiyotik ve probiyotikler eklenmektedir. Formulların FDA ya göre olması gereken özellikleri **Tablo 1** de gösterilmiştir.

Anne sütünün yetersiz olduğu veya emzirmenin tercih edilmediği, anne sütünün tıbbi olarak kontrendike olduğu durumlar (galaktozemi gibi metabolik hastalıklar) ve bebeğin yeterli kilo alamadığı durumlarda formullar tercih edilebilir (13).

Tablo 1. Formula mamaların özellikleri (2-14)		
Besin	Minimum	Maximum
Enerji (kcal/100 ml)	60	75
Protein (gr/100 kcal)	1.8	4.5
Yağ (gr/100 kcal)	3.3 (%30)	6 (%54)
Linoleik asit	300	
Karbonhidrat	9	14
Vitaminler		
A(IU)	250	750
D	40	100
E	0.7	
K (µg)	4	
B1 (µg)	40	
B2 (µg)	60	
B6	35	
B12	0.15	
Niasin	250	
Folik asit	4	
Pantotenik asit	300	
Biotin	1.5	
C (mg)	8	
Kolin	7	
İnozitol	4	
Mineraller		
Kalsiyum (mg)	60	
Fosfor	30	
Magnezyum	6	
Demir	0.15	3.0
Çinko	0.5	
Manganez(µg)	5	
Bakır	60	
İyot	5	75
Selenyum	2	7
Sodyum (mg)	20	60
Potasyum	80	200
Klor	55	150

Son zamanlarda inek sütü tüketimi ile birlikte görülen inek sütü alerjisi, laktoz intoleransı, anemi ve koroner kalp hastalığı gibi sağlığı tehdit edici etkilerinin olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle son yıllarda bitkisel bazlı sütlerin hayvan sütlerine alternatif olarak üretildiği ve kullanıldığı görülmektedir (15).

Tablo 2. Anne sütü ve diğer memeli sütlerinin karşılaştırılması (15)

100 g'daki bileşim							
	İnsan	İnek	Manda	Keçi	Koyun	Eşek	Deve
Enerji(kcal)	70	62	99	66	100	37	76
Su(g)	87,5	87.7	83.2	87.7	82.1	90.8	84.8
Total protein(g)	1.0	3.3	4	3.4	5.6	1.6	3.9
Total yağ(g)	4.4	3.3	7.5	3.9	6.4	0.7	5
Laktoz	6.9	4.7	4.4	4.4	5.1	6.4	4.2
Kül	0.2	0.7	0.8	0.8	0.9	0.4	0.9

Bitkisel bazlı olan formula ve içecekler hayvan sütlerinde bulunan kolesterol, satüre yağ asitleri, antijen ve laktoz gibi bileşenleri içermezken, alerjik olmayan protein, esansiyel yağ asitleri ve minerallerden zengindir (15).

Tablo 3. Anne sütü ve diğer memeli sütlerinin mineral içeriklerinin karşılaştırılması (15)

Mineraller 100 g'daki bileşim							
	İnsan	İnek	Manda	Keçi	Koyun	Eşek	Deve
Kalsiyum(mg)	32	112	191	118	190	91	154
Demir (mg)		0.1	0.2	0.3	0.1		
Magnezyum (mg)	3	11	12	14	18	4	8
Fosfor (mg)	14	91	185	100	144	61	132
Potasyum (mg)	51	145	112	202	148	50	186
Sodyum (mg)	17	42	47	44	39	22	66
Çinko (mg)	0.2	0.4	0.5	0.3	0.6	0	0.7
Bakır (mg)	0.1				0.1	0	
Selenyum (mcg)	1.8	1.8		1.1	1.7		
Manganez (mcg)		8		18	18		

Tablo 4. Anne sütü ve diğer memeli sütlerinin vitamin içeriklerinin karşılaştırılması (15)

Vitaminler 100 g'daki bileşim							
	İnsan	İnek	Manda	Keçi	Koyun	Eşek	Deve
Retinol (mcg)	60	35	69	45	64		
Karoten (mcg)	7	16		13			
Vit. A (mcg RE)	61	37	69	48	64		97
Vit. E (mg)	0.08	0.08	0.19	0.05	0.11		0.15
Tiamin (mg)	0.01	0.04	0.05	0.06	0.07	0.06	0.01
Riboflavin (mg)	0.04	0.2	0.11	0.13	0.34	0.03	12
Niasin (mg)	0.18	0.13	0.17	0.24	0.42	0.09	
Pantotenik asit (mg)	0.22	0.43	0.15	0.3	0.43		
Vit. B6 (mg)		0.04	0.33	0.05	0.07		0.05
Folat (mcg)	5	8.5	0.6	1	6		
Biotin (mcg)		2	13	2.5	2.5		
Vit. B12 (mcg)	0.05	0.51	0.4	0.07	0.66		
Vit. C (mg)	5	1	2.5	1.1	4.6		3
Vit. D (mg)	0.1	0.2		0.1	0.2		1.6

Özel Formülalar:

Özellikli hastalıklarının ihtiyaçlarını karşılamak üzere üretilen formülalardır. Prematüre formulası, prematürelere için taburculuk sonrası formula, kısmi hidrolize formula, ileri hidrolize formula, aminoasit bazlı formula, yağ modifiye ve düşük mineralli formula ve karbonhidratsız formula üretilmektedir. Ayrıca antireflu formula, laktozsuz formula, soya bazlı formula, pirinç bazlı formula da üretilmektedir. Vegan ve vejeteryan anne bebekleri içinde üretilen özel formülalar da bulunmaktadır (13). Büyüme sütleri inek sütü alternatifi olarak 1 yaşından sonra kullanılır. Bazı büyüme sütleri 10 aylıktan itibaren kullanılabilir. İnek sütünden farklı olarak daha yüksek oranda ADE vitamini, çinko içermekte olup kalsiyum ve protein oranları düşüktür. Her 100 ml'si inek sütünden 2 kat fazla şeker içermektedir. Ancak inek sütlerine oranla maliyeti yüksektir (2). Çabuk acıkan ve gece sık sık uyanan bebeklere geceyi rahat geçirmek için gece formulları üretilmiştir. Gece formullarında pirinç ya da patates nişastası kullanılarak kıvam artırılırken yağ oranı azaltılır. Ayrıca sık acıkan bebekler için yapılan formülalarda whey:kazein oranı 20:80 olup tokluk süresi uzundur. Altıncı aydan sonraki bebekler için önerilmektedir.

Ayrıca son yıllarda bitkisel bazlı sütlerin hayvan sütlerine alternatif olarak üretildiği ve kullanıldığı görülmektedir. Bitkisel bazlı olanlar hayvan sütlerinde bulunan kolesterol, satüre yağ asitleri, antijen ve laktoz gibi komponentleri içermezken, alerjik olmayan protein, esansiyel yağ asitleri ve minerallerden zengindir (2).

Diğer Memeli Sütleri, Bitkisel Bazlı Formülaların Karşılaştırılması

İnek sütü ve süt ürünleri çocuk beslenmesinde özellikle erken çocukluk döneminde enerji, kalsiyum ve proteinler açısından eşsiz bir besin kaynağıdır. İnek sütü metabolik ve immun programlamanın yapıldığı kritik dönemde intestinal fonksiyonların gelişiminde rol oynamaktadır. İnek sütü içeriğindeki proteinler, poliansatüre yağ asitleri, oligosakkaridler, mikrobiyal içerik, metabolitler ve mikrobisiner bağırsak immun maturasyonunu etkilemektedir (16).

İnek sütü en yaygın kullanılan süt olmasına rağmen diğer hayvan sütlerinin de kullanımı son yıllarda giderek artmaktadır. Dünyada inek sütü %83, manda sütü %13, keçi sütü % 2,3, koyun sütü % 1,4, deve sütü % 0,3 oranında üretilmektedir. Diğer memeli sütlerinin (ren geyiği, geyik, lama, alpaka, misk öküzü sütü ve tıbet sığırı gibi) üretimi ise % 0,2'dir. Son zamanlarda inek sütü protein alerjisi ve intoleransının farkındalığının ve vegan diyet alışkanlıklarının artması aileleri inek sütü alternatifi aramaya yönlendirmiştir. Ancak bu süt alternatifleri çocukların besinsel ihtiyaçlarını karşılamada tam olarak yeterli değildir. Süt alternatiflerinin makro ve mikro element bileşimi arasında farklılıklar vardır. Bütün sütlerde bulunan başlıca karbonhidrat laktoz olup inek sütündeki enerjinin %30'u, anne sütündekinin ise %40'ı laktozdan

gelmektedir (11,15). Manda sütü inek sütünden 2 kat fazla yağ içerdiğinden enerji içeriği yüksektir (7,5 g/100g; 3,3g/100g). Satüre yağ yüzdesi 100 gramında %65-75 gram olup süt ürünleri üretiminde kullanılmaktadır. Yaklaşık olarak 10 kilo manda sütünden 1 kilo tereyağı üretilirken, 14 kilo inek sütünden 1 kilo tereyağı üretilmektedir. Manda sütündeki protein içeriği inek sütünden yüksek olup, laktoz içeriği normaldir. Keçi sütü satüre yağlar ve trans yağ asitleri miktarı açısından inek sütüne oldukça benzerdir. İnek sütü kısa zincirli ve orta zincirli yağ asitleri (6-10 C atomlu) bakımından zengindir. Ayrıca yağ globüllerinin boyutlarının küçük olması keçi sütünün emilimini kolaylaştırır (15).

Keçi sütünün laktoz içeriği hayvanın diyetine göre değişmektedir. Sialik asit içeriği inek sütünden 4 kat fazladır. Mikronütrient içerikleri bakımından keçi sütü incelendiğinde retinol içeriği daha yüksek vitamin B12 düzeyleri daha düşük, folat belirgin düşük, serbest aminoasitlerden özellikle taurin belirgin olarak yüksektir (15).

Koyun sütündeki yağ globüllerinin boyutu inek sütünden daha küçük olup emilimi daha kolaydır. İnek sütünden daha yüksek protein (5,6g/100g) ve daha yüksek lipit (6,4g/100g) içermektedir. Sadece manda sütü koyun sütünden daha fazla yağ içermektedir. Koyun sütünün serbest yağ asiti içeriği keçi sütüne benzemektedir. Koyun sütü, anne sütü, keçi sütü ve inek sütünden daha fazla laktoz içermektedir. Ayrıca koyun sütü insan ve inek sütünden daha az miktarda sodyum ve potasyum içermektedir. Buna karşılık diğer mineraller daha yüksek miktardadır. Koyun sütündeki retinol düzeyi keçi ve inek sütünden yüksektir. Keçi sütüne benzer olarak taurin içermektedir (15).

At ve eşek sütleri içerik açısından benzer olup aralarında proteinler, lipidler, laktoz ve mineral tuzları açısından farklılık yoktur. Yüksek laktoz, düşük protein içerir. Kazein ve mineral tuzları açısından anne sütüne en fazla benzeyen süttür. Bununla birlikte bu sütlerin insan sütünden daha az miktarda yağ içerikleri vardır. Bu sütler inek sütünden daha az miktarda protein ve yağ içerirler ancak poliansatüre yağ oranları daha yüksek olup satüre yağ asiti oranları daha düşüktür. Alfa-linolenik asit (ALA, omega-3) ve linoleik asit (LA, omega-6) içermektedirler. Eşek sütü trans yağ asiti ve konjuge linoleik asit içermezken at sütü az miktarda içermektedir. Eşek sütünün 100 gramında 15 gram askorbik asit olup inek sütünden fazladır (15). Deve sütü inek sütünden daha düşük oranda satüre yağ asidi içerir. Beta laktoglobulin düzeyleri anne sütüne benzerdir. En belirgin proteini alfa laktalbumindir. Başlıca kazeini beta kazein olup anne sütüne benzerdir. Bu özellikleri nedeniyle kolay sindirilebilir ve inek sütünden daha az alerjiktir. Ayrıca deve sütü yüksek miktarda biyoaktif ve antimikrobiyal maddeler (lizozim, laktoferrin, immünglobulinler) içermektedir. Vitamin C düzeyleri inek sütünden daha az olup ısıya karşı daha hassastır ve pastörizasyonla % 27'sini kaybetmektedir (15).

Bitkisel bazlı içecekler; tahıl bazlı (yulaf, pirinç, mısır buğday), bakliyat bazlı (soya, yer fıstığı, acıbadem, bürülce), kuruyemiş bazlı (badem, hindistan cevizi, fıstık, ayçekirdeği), psödotahıllar (kinoa, teff, amarant) olmak üzere 4 kategoriye ayrılır. Bu içeceklerin 24 aydan küçük çocuklarda inek sütü yerine kullanımı önerilmez. Ayrıca bunların tatlandırıcı ve şeker içerikleri fazladır. Bu içeceklerin başlıca kullanım amaçları tıbbi endikasyonlar (laktöz intoleransı ve inek sütü protein alerjisi), hiperkolesterolemi, vegan diyet tercihi, inek sütündeki antibiyotik ve büyüme hormonu kalıntıları ile ilgili ailelerin çekinceleridir (15).

Küçük çocukların çoğu inek sütü bazlı formulları tolere ederken sadece % 2-7,5'unda inek sütü protein alerjisi veya intoleransı bulunmaktadır (17). Bu çocuklarda inek sütü bazlı formullar kullanıldığında proktokolit, kötü beslenme ve kilo alamama gibi problemler de görülmektedir. Yirminci yüzyılın sonlarında inek sütü alternatifleri olarak soya bazlı formullar kullanılmaya başlanmıştır. ESPGHAN inek sütü protein alerjisi olan çocuklara yaşamın ilk 1 yılı ve sonrası için protein hidrolize veya aminoasit bazlı formullar önerilmektedir.

Soya Sütü: Sütün yetersiz olduğu durumlarda kullanılan ilk bitkisel süttür. Soya içecekleri inek sütüne göre daha az şeker ve yağ içerdiğinden enerji değeri düşüktür. Düşük düzeyde sature yağ içerir, trans yağlar (MUFA, PUFA) açısından zengindir. Kansere, osteoporoz ve kardiyovasküler hastalıklara karşı koruyucu etkisi olduğu bilinen izoflavonlar ve kolesterol düşürücü özelliği olan fitosteroller içerir. Kalsiyum ve vitamin B12 açısından fakirdir. Kolesterol ve laktöz içermez. İki yaşından küçük ve soya proteini alerjik çocuklara verilmemelidir (15).

Badem Sütü: Badem sütü inek sütüne göre daha az protein içerip karbonhidrat ve yağ miktarı benzerdir. Sature yağlardan fakir olup yüksek düzeyde trans yağ içerir (MUFA, PUFA). E vitamini, magnezyum, kalsiyum, potasyum, demir, selenyum, bakır ve çinkodan zengindir. Kolesterol düşürücü özelliği ve potansiyel prebiyotik özellikleri bulunmaktadır. Bu özelliklerine rağmen inek sütünün özelliklerini tutmamakla birlikte çocuklarda ara öğün olarak verilebilir. Alerji riski ve yüksek maliyet nedeniyle kullanımı çok tercih edilmemelidir (15).

Pirinç İçeceği: Özellikle poliansatüre yağ asitleri ve proteinleri inek sütünden daha az içeren basit şekerdir. Düşük oranda yağ içerir. MUFA ve PUFA içermez. Diğer bitkisel kaynaklı içecekler göre protein içeriği daha düşüktür. Kalsiyum, magnezyum, demir düzeyleri inek sütünden farklı olup A ve E vitamini yüksektir. Pirinç içeceklerinde yüksek miktarda arsenik olabileceğinden ESPGHAN küçük çocuklara verilmesinden kaçınılmasını önermektedir (15).

Hindistan cevizi sütü: Daha yüksek oranda yağ içerir. Özellikle sature yağlar (hialüronik asit C) ve düşük düzeyde trans yağlar içermektedir. Yüksek miktarda

potasyum, magnezyum, çinko, demir, C ve E vitamini içerir. Az miktarda protein, karbonhidrat ve lif içerir. Hindistan cevizi yüksek oranda yağ içerdiğinden enerjisi yüksektir (15).

Yulaf içeceği: İnek sütünden daha az protein, yağ (özellikle PUFA olmak üzere ve kalsiyum) içerir. Bazı vitaminlerin emilimini engelleyen antinutrientler içerir. Kolesterol düşürücü özelliği ve içerdiği lif ve fitokimyasallarla yüksek besin değeri vardır. Solubl lif olan beta glukon gastrik boşalma zamanını uzatıp gastrointestinal transit zamanını arttırarak kan glukoz ve kolesterol oranlarını düşürür. Diğer taraftan içerdiği fitik asit bazı besinlerin emilimine neden olarak kalsiyum eksikliğine neden olur (15).

Tablo 5. İnek sütü ve farklı bitkisel bazlı içecek ve sütlerin karşılaştırılması (15)

	İnek sütü bazlı	Soya bazlı	Hindistan cevizi sütü	Badem sütü	Pirinç bazlı içecekler
Enerji (kcal)	62	32	236	56	47
Total proteinler(g)	3.3	2.9	2.3	1.3	0.28
Total yağlar (g)	3.3	1.9	23.8	3.3	0.97
Kolesterol (mg)	11	0	0	0	0
Mevcut karbonhidratlar (g)	4.7	0.8	3.3	5.5	9.17
Total diyet lifleri (g)	0	0	2.2	0.8	0.3
Su (g)	87.8	89.7	67.6	89.2	89.28
Yağ asitleri					
Total satüreler (g)	2.11	0.21	21.14	0.28	0
Lorik asit (g)	0.11		10.58	0	
Miristik asit (g)	0.37		4.18	0	
Palmitik asit (g)	0.92		2.02	0.21	
Steroid asit (g)	0.39		1.23	0.06	
Total monoansatüreler (g)	1.1	0.33	1.01	2.37	0.625
Oleik asit (g)	0.93	0.32	1.01	2.34	
Total poliansatüreler (g)	0.12	0.83	0.26	0.65	0.313
Linoleik asit (g)	0.07	0.73	0.26	0.63	
Linolenik asit (g)	0.05	0.1	0	0.02	
Mikronürientler					
Kalsiyum (mg)	112	13	16	14	118
Sodyum (mg)	42	32	35	1	39
Potasyum (mg)	145	120	263	47	27
Magnezyum (mg)	11		37	16	11
Demir (mg)	0.1	0.4	1.6	0.2	0.2
Çinko (mg)	0.4	0.2	0.67	0.16	0.13
Vit. A (mcg)	37	1	0	0	63
Beta karoten (mcg)	16		0	3	
Total folatlar (mcg)	8.5	19	16	0	2
Vit. B12 (mcg)	0.5		0	0.1	0.63
Vit. B6 (mcg)	0.04	0.07	0.03		0.04

Tablo 6. Bitkisel içerikli sütlerin inek sütünün besin değerlerinin karşılaştırılması (19)

240 ml	İnek Sütü	Badem	Kaju	Hindistan Cevizi	Keten Tohumu	Kenevir	Yulaf	Bezelye	Pirinç	Soya
Kalori	150	30-100	25-80	45-90	55	70-170	130	115	110	90
Protein (gr)	8	1-5	0-1	0-1	0	2-4	4	8	1	6
Yağ (gr)	8	3	2-3,5	5	2,5	5-6	2,5	5	2,5	3,5
Karbonhidrat (gr)	13	9-22	1-20	8-13	9	1-35	24	11	20	15
Şeker	12	7-20	0-18	0-9	9	0-23	19	10	13	9
Kalsiyum (mg)	300	300	100-450	100-450	300	400	350	450	300	400
D vitamini (IU)	120	110	125	125	100	150	120	150	120	120

Tablo 7. Formüller ve genel özellikleri (2)

Formüla	Endikasyon	Kontrendike	100 ml makronütrient	Özellikleri
Prematüre formülleri	<1500gr	Taburculuk sonrası kullanımda dikkat edilmelidir.	Karbonhidrat 8.8 gr Yağ 4.1 gr Protein 2.4 gr	İnek sütü proteindir. Yüksek kalori içerir
Prematüre taburcu sonrası formüller	Taburculuktan 3-12 ay arasında önerilir.		Karbonhidrat 7.5 gr Yağ 4.1 gr Protein 2 gr 72-74 kcal	Yüksek miktarda kalsiyum ve fosfor içerir
Kısmi hidrolize formüller	Diğer Formüllere intoleransı olanlara kullanılır	İnek sütü protein alerjisi	Karbonhidrat 7.3 gr Yağ 3.6gr Protein 1.5 gr	Kısmi hidrolize inek proteini
İleri hidrolize formüller	İnek sütü ve soya intoleransı Protein maldigesyonu ve/veya malabsorbsiyonu	Kötü tat	Karbonhidrat 7.5 gr Yağ 3.4 gr Protein 1.9 gr	Tam hidrolize inek proteini
Aminoasit bazlı formüller	İnek sütü ve soya toleransının ağır formları, İleri derece hidrolize Formüllerin intoleransı Protein maldigesyonu ve malabsorbsiyonu	Kötü tat	Karbonhidrat 7.2gr Yağ 3.4 gr Aminoasitler 1.5 gr=1,8 gr protein	Serbest aminoasitler
Laktozsuz formüller	Laktoz intoleransı Malnutrisyon riski olan akut ishal	Diş çürükleri	Karbonhidrat 7.4 gr Yağ 3.6 gr Protein 1.4 gr	Primer karbonhidratı glukozdur
Soya bazlı formüller	Vegan diyet Aile tercihi Galaktozemi	Prematürite Kolik Konstipasyon İnek sütünün indüklediği enteropati	Karbonhidrat 7.2 gr Yağ 3.6 gr Protein 1.7 gr	Proteini soya proteini izolatları olup laktoz yoktur
Antireflü formüller	Komplike olmayan gastroözefageal reflü hastalığı	Prematüre	Karbonhidrat 6.8 gr Yağ 3.5 gr Protein 1.6 gr	İnek sütü protein intakt, Laktozsuz veya çok az laktoz içerir
Gece formülleri	6 aydan büyüklerde	Diş çürükleri Gündüz kullanıma uygun değil	Karbonhidrat 8 gr Yağ 2.6gr Protein 1.5 gr	İntakt inek sütü proteini, organik mısır nişastası, laktoz ve kara buğday gevreği
Çabuk acıkan bebekler için formülleri	16 haftadan küçük çocuklarda,		Karbonhidrat 7.7 gr Yağ 3.1 gr Protein 1.6 gr	İntakt inek sütü proteini
Büyüme sütleri	Özel endikasyon yok		Karbonhidrat 8.5 gr Yağ 2.6gr Protein 1.5 gr	Proteini inek sütünden azdır, Karbonhidratı inek sütünden 2 kat fazladır.

Bitkisel bazlı sütler veya içeceklerin çocuklarda kullanımı büyüme ve beslenme durumunu olumsuz yönde etkileyebilmektedir. Vitoria 2017 yılında bitkisel bazlı sütleri içen çocuklarda erken çocukluk çağı malnutrisyonunu tanımlamıştır. Literatürde büyüme hızında yavaşlama, kilo alımında yavaşlama, kwashiorkor dahil protein enerji malnutrisyonu görülmüştür. Ayrıca

vitamin A eksikliği, D vitamini düşüklüğü, rikets, skorbüt, demir eksikliği dahil mikronütrient eksikliği bildirilmiştir. Ayrıca Vitoria raporunda soya sütünün özellikle riketsle, pirinç sütünün kwashiorkor ve badem sütünün rikets ve skorbüt ile ilişkili olduğunu bildirmiştir (18). Ayrıca muhtemel iyot eksikliği yapabileceğine dair çekinceler vardır.

Badem sütü hematüri ve böbrek taşı dahil metabolik asidoz ve hiperoksaluriye neden olmaktadır. Soya ve badem sütü şekeri ilavesi nedeniyle dış çürüklerini arttırdığı bildirilmiştir. Fazla miktarda kullanımlarında pirinç sütü (hidrolize pirinç sütlü formülalar dahil) arseniğin, soya ve pirinç sütü ise manganez fazla alımına neden olmaktadır. Bitkisel bazlı içeceklerin ve sütün yanlışı kullanımından kaynaklanan kilo alımında yetersizlik, boy kısalığı, kwashiorkor, elektrolit bozuklukları, böbrek taşı, demir eksikliği anemisi, skorbüt, rikets gibi yan etkiler iyi dökümente edilmelidir. Kuzey Amerika Pediatrik Gastroenteroloji Hepatoloji ve Beslenme Derneği (NASPGHAN) anne sütü yerine uygun ticari formülaları önermektedir. Bir yaşından büyük ve diyetinde süt ürününün olmaması gereken çocukların alternatif olarak kullanılan bitkisel bazlı içeceklerin protein, kalsiyum D vitamini gibi besin eksikliklerine neden olabilmektedir (19). Bu nedenle çocukları bitkisel bazlı süt ve içecekler kullanması gereken ailelere bu ürünlerin besin içeriği ve yan etkileri hakkında ayrıntılı bilgi verilmelidir.

SONUÇ

Anne sütü bebek beslenmesinde tavsiye edilen çok önemli ve değerli bir besindir. Ancak anne sütünün verilmesinin mümkün olmadığı, yetersiz olduğu durumlarda endüstriyel olarak üretilen formülalar verilmesi önerilmektedir. İnek sütü protein bazlı olan formülalar anne sütüne mümkün olduğunca benzetilmeye çalışılmakla birlikte henüz anne sütünün tüm özelliklerini içeren bir formula bulunmamaktadır. Bebeğin gelişimi büyümesi ve nörolojik gelişimini sağlayacak formülalar kullanılmalıdır.

Son yıllarda inek sütü protein alerjisindeki artışlar nedeniyle alternatif olarak diğer memeli sütleri ve bitkisel bazlı sütün kullanımı tartışılmaya başlanmıştır (15). Ancak bu sütün ve bitkisel bazlı ürünlerin besinsel içeriklerinin kalite ve kantitesinin tam olarak çocukların ihtiyacını karşılayabilmesi henüz mümkün değildir. Bu nedenle anne sütü alternatif kullanılması endike ise önce hekimin önerisi ile aileye öneride bulunulmalıdır.

ETİK BEYANLAR

Hakem Değerlendirme Süreci: Harici çift kör hakem değerlendirildi.

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

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

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

KAYNAKLAR

1. Martin CR, Ling PR, Blackburn GL. Review of Infant Feeding: Key Features of Breast Milk and Infant Formula. *Nutrients*. 2016;8(5):279.
2. Dipasquale V, Serra G, Corsello G, Romano C. Standard and Specialized Infant Formulas in Europe: Making, Marketing, and Health Outcomes. *Nutr Clin Pract*. 2020;35(2):273-81.
3. Victora CG, Bahl R, Barros AJ, et al. Breastfeeding in the 21st century: epidemiology, mechanisms, and lifelong effect. *Lancet*. 2016;387(10017):475-90.
4. Lessen R, Kavanagh K. Position of the academy of nutrition and dietetics: promoting and supporting breastfeeding. *J Acad Nutr Diet*. 2015;115(3):444-9.
5. Savino F, Benetti S, Liguori SA, Sorrenti M, Cordero Di Montezemolo L. Advances on human milk hormones and protection against obesity. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*. 2013;59(1):89-98.
6. Infant and Young Child Nutrition. Available online: http://apps.who.int/gb/archive/pdf_files/WHA55/ea5515.pdf
7. Le Doare K, Holder B, Bassett A, Pannaraj PS. Mother's Milk: A Purposeful Contribution to the Development of the Infant Microbiota and Immunity. *Front Immunol*. 2018;9:361.
8. Boix-Amorós A, Puente-Sánchez F, du Toit E, et al. Mycobiome Profiles in Breast Milk from Healthy Women Depend on Mode of Delivery, Geographic Location, and Interaction with Bacteria. *Appl Environ Microbiol*. 2019;85(9):e02994-18.
9. Gura T. Nature's first functional food. *Science* 2014;345(6198):747-9.
10. Kundu P, Dhankhar J, Sharma A. Iternative Using Soymilk and Almond Milk. *Curr Res Nutr Food Sci* 2018;6(1):203-10.
11. Muehlho E; Bennet, A, McMahon, D. Food and Agriculture Organisation of the United Nations (FAO). Milk and Dairy Products in Human Nutrition (2013). *Dairy Technol*. 2014;67:303-4.
12. DiMaggio DM, Du N, Scherer C, Brodli S, Shabanova V, Belamirich P, Porto AF. Comparison of Imported European and US Infant Formulas: Labeling, Nutrient and Safety Concerns. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2019;69(4):480-6.
13. Green Corkins K, Shurley T. What's in the Bottle? A Review of Infant Formulas. *Nutr Clin Pract* 2016;31(6): 723-9.
14. Guo M, Ahmad S. Formulation guidelines for infant formula, Human Milk Biochemistry and Infant Formula Manufacturing Technology. Woodhead Publishing Limited. 1st Edition (2014)doi: 10.1533/9780857099150.2.141.
15. Verduci E, D'Elisio S, Cerrato L, et al. Cow's Milk Substitutes for Children: Nutritional Aspects of Milk from Different Mammalian Species, Special Formula and Plant-Based Beverages. *Nutrients*. 2019;11(8):1739.
16. Wu X, Jackson RT, Khan SA, Ahuja J, Pehrsson PR. Human Milk Nutrient Composition in the United States: Current Knowledge, Challenges, and Research Needs. *Curr Dev Nutr*. 2018;2(7):nzy025.
17. Mousan G, Kamat D. Cow's Milk Protein Allergy. *Clin Pediatr (Phila)*. 2016;55(11):1054-63
18. Vitoria I. The nutritional limitations of plant based beverages in infancy and childhood. *Nutr Hosp* 2017;34:1205-14.
19. Merritt RJ, Fleet SE, Fifi A, Jump C, Schwartz S, Sentongo T, Duro D, Rudolph J, Turner J. NASPGHAN Position Paper: Plant-Based Milks. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2020;71(2):26.



Erken Yaşamda Beslenme: Neden Önemli?

Early Life Nutrition: Why Is It Important?

 Ayşegül Bükülmez¹

¹Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Afyonkarahisar, Türkiye

ÖZ

Fetal ve bebeklik dönemi organ ve sistemlerin hızlı büyümesi, gelişmesi ve olgunlaşması ile karakterize edilen yaşam evreleridir. Gebelik döneminde veya yaşamın ilk yılında bebeklerin tükettiği besinlerin kalitesi veya miktarındaki değişiklik, dokuların gelişmesi üzerinde kalıcı ve güçlü etkiler oluşturur. Metabolik sendrom ve koroner kalp hastalığı da dahil olmak üzere yetişkinliğin bulaşıcı olmayan hastalıkları için önemli bir risk faktörüdür. İlk 1000 günde anne ve bebeğin sağlıklı ve dengeli olarak beslenmesi ileriki dönemdeki hastalıkların önlenmesi ve sağlıklı nesiller yetişmesi açısından desteklenmelidir.

Anahtar Kelimeler: Erken yaşam, beslenme, nörogelişim

ABSTRACT

Fetal and infancy are life stages characterized by rapid growth, development, and maturation of organs and systems. The reason for the quality or quantity of foods consumed by babies during pregnancy or on the first day of life creates permanent and strong improvements on the development of tissues. It is an important risk factor for non-communicable diseases of adulthood, including metabolic syndrome and coronary heart disease. Healthy and balanced nutrition of the mother and baby in the first 1000 days will be supported for the prevention of future diseases and raising healthy generations.

Keywords: Early life, nutrition, neurodevelopment

GİRİŞ

Erken yaşamın ilk 1000 günü konsepsiyondan çocuğun ikinci yaşına kadar geçen süredir. Bu dönemdeki optimal beslenme fetal büyüme ve gelişme, postpartum dönemde olan laktasyondaki anne sağlığı, iki yaşına kadar olan süt çocuğunun besin deposunun desteklenmesi için gerekli olan kritik bir dönemdir. Erken nutrisyonun organ büyüklüğü, yapısı ve fonksiyonu üzerinde uzun süreli etkileri bulunmaktadır. Memelilerin büyümesi, hiperplazi ile ilişkili iken geç çocuklukta büyüme hipertrofi ile ilişkilidir (1,2). Her çocuğun optimal bilişsel, sosyal ve emosyonel davranış gelişimi kazanması hakkındır. Gelişme yaşam boyu

devam eder. Bununla birlikte beyin gelişimi ve kapasitesi yaşamın ilk 2 yılında tamamlanır. Beyin gelişimi özellikle toksik stres ve inflamasyonu azaltmak, güçlü sosyal destek, güvenli aile bağları ve optimal beslenmenin sağlanması ile tamamlanmaktadır (3).

Annenin kötü beslenmesi bebeğin sağlığı kadar ileriki dönemdeki sağlığını da etkilemektedir. Anne karnında beslenme yetersizliği veya aşırı beslenmenin erişkin döneminde tip 2 diabetes mellitus, kanser ve obezite gibi sağlık problemlerine neden olduğu bilinmektedir. Riskli gebelik (gestasyonel diabetes mellitus, preeklampsi)

Corresponding Author: Ayşegül Bükülmez

Address: Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.B.D., Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalı, Afyonkarahisar, Türkiye

E-mail: aysegulbukulmez@yahoo.com

Başvuru Tarihi/Received: 06.08.2020

Kabul Tarihi/Accepted: 12.11.2020



ve doğum (preterm doğum, fetal büyüme geriliği) beslenme yetersizliği ile ilişkilidir. Perikonsepsiyonal dönemde beslenme oldukça önemlidir. Bu dönemde beslenme durumunun fetal büyümeyi, fetüsa besin sağlayan plasental kapasiteyi, fetoplasental immünoloji ve inflamasyonu, maternal hormonları ve maternal metabolizmayı düzenleyici sistemleri etkilediği saptanmıştır (4).

Halles ve Barker "uyumlandırılmış fenotip hipotezi" olan gelişimsel programlanma hipotezlerinde erken yaşamda suboptimal büyüme ile ileriki yaşlarda gelişen bozulmuş glukoz toleransı, tip 2 diabetes mellitus, metabolik sendrom ve kalp damar hastalıkları arasında güçlü bir ilişki olduğunu bulmuşlardır. Bu hipotezde inutero ortamın iyi olmaması fetüsün organ yapısını kalıcı olarak değiştirerek özellikle beyin, kalp, böbrek, karaciğer, iskelet kası gibi vital organların gelişimsel programlanmasını da etkilemektedir (5).

İki yaşından küçük çocuklar kötü beslenmeye erişkinden daha fazla duyarlıdır. Çünkü yenidoğanların yağ ve protein depoları oldukça azdır. Özellikle prematüre bebeklerde bu oran daha düşüktür. Yaşamın ilk 3 ayında enerjinin %35'i, bir yaşında %5'i, iki-üç yaşlarında %2'si okul ve oyun çağında ise %1-2'si hızlı büyüme için kullanılmaktadır. Bu nedenle enerji kısıtlanmasına bağlı olarak gelişen gelişme geriliği ilk 6 ayda daha fazla görülmektedir. Çocuklarda beyin gelişimi gebeliğin son trimestri ile başlayıp ilk 2 yıl boyunca devam etmekte olup nöronlar arası bağlantı da bu zamanda oluşmaktadır. Bu dönemde görülen beslenme yetersizliği oldukça önemli olup yaklaşık bazal metabolizma hızının 2/3 ünden sorumludur (6).

Yeterli ve dengeli beslenme hayatın ilk yıllarında büyüme ve gelişme için gereklidir. Gebelik döneminde yeterli ve dengeli enerji tüketimi maternal doku gelişimini desteklerken doğum sonrası oluşan istenmeyen durumları engellemektedir. Annenin folik asit alımı ve nöral tüp defekti gelişimi arasındaki ilişki bilinen bir örnektir. Konsepsiyon öncesi ve gebelik esnasındaki beslenmenin çocuğun metabolizmasını etkilediği bilinmektedir. Annenin gebelik öncesi obezitesi leptinin epigenetik düzenleme yolu ile çocukta adipozite ile ilişkili olduğu bulunmuştur (7).

Beynin gelişimi postkonsepsiyonel 5. ayda kahve çekirdeği gibi düz ve iki lobüllü iken terme doğru girus ve sulkuslar belirginleşerek cevize benzer bir görünüm almaktadır. Doğumda hipokampus, görme ve işitme korteksleri gelişirken, doğumun ilk birinci yılında prefrontal korteks gelişir. Konsepsiyondan ilk 24 aya kadar olan dönemi içeren yaşamın ilk 1000 günü optimum sağlıklı büyüme, nörogelişim temellerinin atıldığı eşsiz bir fırsat dönemidir. Gelişmekte olan ülkelerde yoksulluk sonucu gelişen malnütrisyon, nörogelişimsel potansiyelin kaybına neden olarak erken morbidite ve mortaliteden sorumludur. Beynin bütün besinlere ihtiyacı olduğu bilinmektedir. Beyin için en önemli besin grupları; protein, poliansatüre

yağ asitleri, demir, çinko, bakır, iyot, folat, A vitamini, B6 ve B12 vitaminleridir. Demir eksikliği dünyada en sık görülen besinsel eksikliktir. Dünyada okul öncesi dönemdeki çocukların %47'si gebelerin ise %42'sinde demir eksikliği anemisi görülmektedir (3). Beynin en fazla demire ihtiyacının olduğu dönemler fetal-yenidoğan dönemi ve 6 ay- 3 yaş arasıdır. Gelişmekte olan beyindeki demir myelin üretimi, nörotransmitter sentezi, nöronal enerji üretimi için kullanılan proteinlerin yapımı için gereklidir (3). Çin'de yapılan bir çalışmada gebeliğin geç döneminde demir eksikliği olan annelerden doğan çocukların mental gelişim indeks skorlarının daha düşük olduğu gösterilmiştir (8).

Nörogelişimin sağlıklı bir şekilde sürdürülmesi sosyo ekonomik durum, kişilerarası ilişkiler ve beslenme faktörüne bağlıdır. Stres, emosyonel yoksunluk, inflamasyonun beyin az gelişiminde etkili olduğu gösterilmiştir. Bu etkilerin erken belirtileri tıbbi ve psikososyal problemler akademik başarı, üretkenlik kaybı ve bunlarında gelecek nesle aktarılması şeklinde görülmektedir (9).

Sosyal farkındalık ve koruyucu halk sağlığı hizmetlerine rağmen çocukluk çağında obezite önemli bir halk sağlığı problemidir. Amerika Birleşik Devletleri'nde son 20 yılda obezite prevalansı giderek artmaktadır. Ülkemizde özellikle son yıllarda yapılan çeşitli çalışmalar, çocuk ve adolesanlarda obezite sıklığının %10'un üzerine çıktığını göstermektedir. Türkiye Çocukluk Çağı Obezite Araştırma Girişimi Çalışması-2016 verilerine göre Türkiye'de ilkokul 2. sınıfa giden 7-8 yaş grubundaki çocukların %14,6'sı fazla kilolu, %9,9'u obezdir (sırası ile kızlarda %15,7 ve %8,5; erkeklerde %13,6 ve %11,3) (10).

Türkiye'de okul çağında olan 6-9 yaş grubundaki çocukların %14,9'u kilolu, %9,9'u şişman ve 6-9 yaş grubu çocukların %24,8'i normal ağırlığının üzerinde kilolu-şişmandır (COSI TUR 2016) 13-15 yaş arası öğrencilerin katıldığı antropometrik çalışmada erkek ve kız öğrencilerin daha çok (sırasıyla %43,8, %55,0) 15.-85. persentiller arasında olduğu görülmüştür (11)

En son epidemiyolojik çalışmalar vücut kitle indeksi >85 persentil olan çocukların prevalansını %30 un üzerinde olduğunu rapor etmiştir. Avrupa kaynaklı pediatrik kohort çalışmalarında da bu değerlerin yüksek olduğu raporlanmıştır. Ayrıca gelişmekte olan ülkelerde yüksek düzeyde malnütrisyonla rağmen çocukluk çağı obezitesinin de arttığı belirtilmiştir (12). Yaşamın erken döneminde sağlıksız beslenmenin obezite gelişiminde önemli faktörlerden olduğu bilinmektedir. Prenatal ve süt çocukluğu dönemi obezite gelişmesinde bireysel risk olarak görülen dönemlerdendir. Obezite biyolojik, sosyal ve çevresel faktörlerin etkileşimi ile gelişmekte olduğu bilinen kompleks multifaktöriyel bir hastalıktır.

İlk 1000 gün içerisindeki beslenme evreleri prenatal dönem, anne sütü veya formula ile beslenme, tamamlayıcı beslenme olmak üzere 3 evrededir. Bu üç evredeki risk faktörlerinin belirlenerek önlem alınması çocukluk çağı ve ileriki dönemdeki obeziteyi önleyebileceği düşünülmektedir (12).

**Tablo 1.** İlk 1000 günde beslenmenin etkileri (12)

Beslenme dönemi	Risk faktörü
Prenatal (0-280 gün)	Gebelik öncesi yüksek VKİ Gebelik boyunca annenin fazla kilo alması Maternal diyabetes mellitus (gestasyonel veya tip 1) Genetik yatkınlık
Emzirme/formüla ile beslenme (280 gün- 6 ay)	Formüla ile beslenme - Büyüme eğrisindeki hızlı artış - Yüksek enerji alımı - Yüksek protein içeriği - Poliansatüre yağ asitlerinin düşük konsantrasyonu
Tamamlayıcı beslenme (6 ay- 2 yaş)	Hızlı kilo alımı Katı gıdalarla erken tanışma Yüksek protein içeriği Barsak mikrobiyotası

Prekonsepsiyonel dönem; sağlık ve hastalığın gelişiminin temelleri kavramında oositlerin mayotik maturasyonu, spermatoanın farklılaşması, fertilizasyon, zigottaki mitotik hücre siklusunun yeniden başlaması, ebeveynlerden embriyonik genom geçişinin olması ve implantasyon ile birlikte organogenezin başlaması ile anahtar rol oynamasıdır. Bu süreç morfolojide belirgin değişiklikler, genomik reorganizasyon ve metabolizmada değişiklikler ile karakterize olup birkaç hafta sürer. Bu gelişimsel süreçte annenin diyet kalitesi, obezite veya malnutrisyon, hiperglisemi veya hiperlipidemi gibi faktörler embriyonun gelecek hayatını etkilemektedir. Babanın yaşam tarzı, fenotipi sperm veya seminal plazmayı da etkileyerek embriyonun sağlığı üzerine etkileri bulunmaktadır. Anne ve babanın prekonsepsiyonel dönemde yetersiz beslenmesi çocuğun ileriki yaşamda kilosu üzerine benzer etki yapmaktayken, kan basıncı üzerine farklı etki yapmaktadır (13). Ebeveynlerin çevresel faktörleri (diyet, vücut kompozisyonu, metabolizma, stres) çocuklarının gelecekteki sağlıklarını ve ileride gelişebilecek muhtemel kronik hastalık riskini etkilemektedir.

Prenatal dönem: Gebelik esnasında meydana gelen metabolizmadaki değişiklikler çocukluk çağı obezite gelişmesinde önemli risk faktörüdür. Özellikle gebelik öncesi vücut kitle indeksinin yüksek olması ve gebelik sırasında fazla kilo alımının çocukluk çağı obezitesi ile ilişkisinin olduğu gösterilmiştir. Erken gebelik dönemindeki fazla kilo alımı adolesan dönemindeki obeziteyi arttırırken gebeliğin orta dönemindeki kilo alımının ise arttırmadığı görülmüştür. Annenin genetiğinin yanısıra yaşam şekli sosyoçevresel özelliklerinin de çocukların obezite gelişiminde etkili olabileceğinin araştırılması gerekir. Genetik önemli olmakla birlikte metabolik ve epigenomik profillerin çıkarılması için ayrıntılı çalışmalar yapılmaktadır.

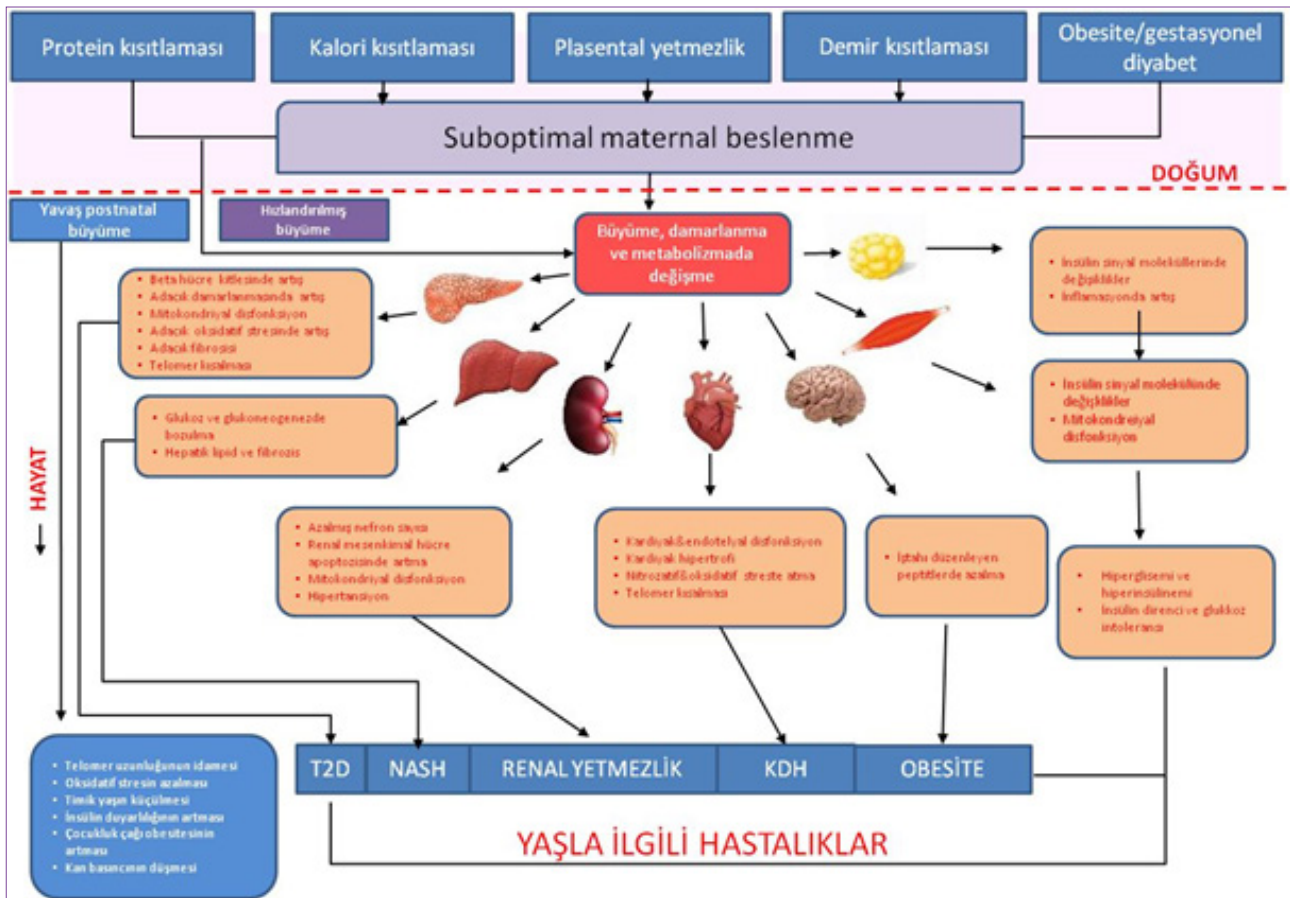
Annelerde gebeliği idame ettirmek ve sağlıklı doğum gerçekleştirmek için major fizyolojik değişiklikler görülmektedir. Konsepsiyondan sonraki bu değişiklikler fetal kardiyovasküler, endokrin, gastrointestinal, hematolojik, solunum ve iskelet sistemi olmak üzere bütün sistemleri etkilemektedir. Gebelik sırasındaki optimal beslenme durumu erken embriyonik gelişim, organogenezis ve nöral gelişim üzerine oldukça etkilidir.

Fetal gelişim sırasında önemli olan besinler karotenoidler (lutein, ksantin), kolin, folik asit, iyot, demir, omega 3 yağ asitleri ve D vitamini'dir. İlk 1000 gün içindeki nörolojik gelişim oldukça hızlı olup özellikle postkonsepsiyon 18. günden 2. yaşa kadar devam eder. Erken çocuklukta prefrontal korteks, hipokampus, sensorinoral sistemin önemli bir bölümü ilk 1000 günde iyileşir. Karotenoidler; beyin, göz ve sinir sistemi gelişiminde rol oynar. Kolin sinir ve kognitif sistem gelişiminde, hücre büyümesi ve gelişiminde önemli rol oynar. Folik asit DNA sentez ve aminoasit metabolizmasında önemli rol oynadığından gebelik öncesi alınan yeterli folik asit nöral tüp defektlerini önlemektedir. İyot tiroid hormonu üretimine yardım ederken, demir ise hemoglobinin ana bileşenidir. Omega 3 yağ asitleri, sinir sistemi, göz ve fetal gelişimde önemlidir. Vitamin D iskelet sistemini desteklerken, preeklampsi, preterm doğum, düşük doğum ağırlığı ve gestasyonel diabetes gibi gebeliğin kötü gidişatını engellemektedir (2).

Postpartum dönem (Anne sütü ve Formula ile beslenme): Amerikan Pediatri Akademisi ilk 6 ay sadece anne sütünü, 1 yaş ve sonrasında da isteğe bağlı devam etmelerini önermektedir. Dünya Sağlık Örgütü ilk 6 ay bebeklere sadece anne sütü vermenin sağlıklı bebeklerin enerji protein ve K ve D vitamini hariç çoğu vitamin ihtiyacını karşıladığını bildirmektedir. Laktasyondaki annelere D vitamini, iyot, folik asit, demir desteği yapılması önerilmektedir (2) Anne sütü ile beslenmenin çocukluk çağı obezitesini önlemede etkili olduğu bilinmektedir. Ayrıca ilk olarak 1981'de Kramer anne sütünün yaşamın ilk döneminde obeziteyi önlediğini göstermiştir (14). Anne sütü ticari formulalara göre daha yüksek oranda yağ içermektedir. Ayrıca anne sütünde farklı konsantrasyonlarda uzun zincirli yağ asidi bulunmaktadır. Anne sütündeki yüksek düzeyde yağ asitlerinin iskelet kasındaki glukoz düzeylerini düşürdüğü görülmüştür. Ayrıca formulanın aksine anne sütünün içeriği anneler arasında laktasyon zamanı ve beslenmeye göre değişmektedir. Anne ve çocuk arasında yakın bir bağ vardır.

Tamamlayıcı Beslenme: Bu dönemde hızlı kilo kaybı obezite gelişiminde önemlidir. Anne sütü alırken zamanında ek gıdaya geçen çocuklarda obezite oranının etkilenmediği görülürken formula ile beslenen çocukların 4 aydan önce erken gıdaya başlanmasının 3 yaşında obezite tanısı koyma oranının 6 kat daha yüksek olduğu gösterilmiştir. 6 aylık bebeklerde demir ve çinko depoları azaldığından bu mineralleri içeren besinler tercih edilmelidir. Omega 3 yağ asitleri ve karotenoidlerde bu dönemde desteklenmelidir. Bu dönemde besin desteği uzun süreli büyüme ve gelişme üzerinde etkisi olup erişkin dönemdeki sağlığı etkilemektedir.

Bağırsak mikrobiyotası gebelikte başlayıp postpartum döneme değişmektedir. Çocukların postpartum mikrobiyotası doğum şekli, prematürite, beslenme şekli (anne sütü, formula), annenin ve bebeğin antibiyotik alması, yaşam şekli ve coğrafik bölgeye göre değişmekte olup ilk 1 yaşta erişkin mikrobiyotasına benzemektedir (2).



Şekil 1. Gelişimsel programlama ve yaşa bağlı hastalıklar (5)

SONUÇ

Gebelik ve postpartum dönemde fizyolojik değişiklikler enerji ihtiyacını artırırken fetüsün optimal beslenme ve gelişim için gerekli besin ihtiyacının arttığı dönemdir. Prekonsepsiyon, gebelik ve postpartum dönemlerinde annenin optimal beslenmesi ve ilk 2 yaştaki çocuğun beslenmesi bireylerin nörolojisi ileri yaştaki sağlığı açısından önemli bir faktördür. Beyin gelişimi için gerekli olan anahtar besinlerin yetersiz alımı yaşam boyu beyin fonksiyonlarında eksikliklere neden olur. Bu nedenle sağlık profesyonellerinin ile ilgili bölümlerin bu konunun farkında olmaları ve ilk 1000 gün beslenmeye önem vermeliler.

ETİK BEYANLAR

Hakem Değerlendirme Süreci: Harici çift kör hakem değerlendirmesi.

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

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

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

KAYNAKLAR

1. Wells JC, Sawaya AL, Wibaek R, et al. The double burden of malnutrition: aetiological pathways and consequences for health. *Lancet*. 2020;395(10217):75-88.
2. Beluska-Turkan K, Korczak R, Hartell B, et al. Nutritional Gaps and Supplementation in the First 1000 Days. *Nutrients*. 2019;11(12):2891.
3. Cusick SE, Georgieff MK. The Role of Nutrition in Brain Development: The Golden Opportunity of the "First 1000 Days". *J Pediatr*. 2016;175:16-21.
4. Bodnar LM, Rd, M. P. H. and Ms, K. P. H. (2019) 12 - Maternal Nutrition. Eighth Edi, Creasy and Resnik's Maternal-Fetal Medicine: Principles and Practice. Eighth Edi. Elsevier Inc. doi: 10.1016/B978-0-323-47910-3.00012-7.
5. Tarry-Adkins JL, Ozanne SE. Nutrition in early life and age-associated diseases. *Ageing Res Rev*. 2017;39:96-105.
6. Lissauer T, Carroll W. Nutrition Illustrated Textbook of Paediatrics Fifth Edition. 13, 211-233; 2018 Elsevier
7. Ter Borg S, Koopman N, Verkaik-Kloosterman J. Food Consumption, Nutrient Intake and Status during the First 1000 days of Life in the Netherlands: a Systematic Review. *Nutrients*. 2019;11(4):860.
8. Chang S, Zeng L, Brouwer ID, Kok FJ, Yan H. Effect of iron deficiency anemia in pregnancy on child mental development in rural China. *Pediatrics*. 2013;131(3):e755-63.
9. Schwarzenberg SJ, Georgieff MK; Committee On Nutrition. Advocacy for Improving Nutrition in the First 1000 Days to Support Childhood Development and Adult Health. *Pediatrics*. 2018; 141(2):e20173716.
10. Obezite Tanı Ve Tedavi Kılavuzu Türkiye Endokrinoloji Ve Metabolizma Derneği 6. Baskı. 2018
11. Derin ÖD, Akaroğlu G, Şahin S, Akbaş A. The Evaluation of Anthropometric Measurements and Nutrition Habits of 13-15 Age Group Students: The Sample of Karatay Isacan Bezirci Secondary School. *Int Peer-Rev J Nutr Res* 2016;(7):1-22.



12. Mameli C, Mazzantini S, Zuccotti GV. Nutrition in the First 1000 Days: The Origin of Childhood Obesity. *Int J Environ Res Public Health*. 2016;13(9):838.
13. Fleming TP, Watkins AJ, Velazquez MA, et al. Origins of lifetime health around the time of conception: causes and consequences. *Lancet*. 2018;391(10132):1842-52.
14. Kramer MS, Kakuma R. Optimal duration of exclusive breastfeeding. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;2012(8):CD003517.



Çocuklarda Akut Böbrek Hasarı

Acute Kidney Injury in Children

 Fatma Hilal Yılmaz¹

¹Dr. Ali Kemal Belviranlı Kadın Doğum ve Çocuk Hastanesi, Neonatoloji Bölümü, Konya, Türkiye

ÖZ

Akut böbrek hasarı (ABH), böbrek fonksiyonlarının ani ve hızlı reverzibl kaybı sonucu (glomeruler filtrasyon hızında azalma ile birlikte), kan üre ve kreatinin konsantrasyonunun yükseldiği, sıvı elektrolit dengesinin bozulduğu klinik bir sendromdur. Akut böbrek hasarının teşhisi ve sınıflandırılmasında serum kreatinin değişikliğini ve idrar çıkışını temel alan pediyatrik risk, hasarlanma, yetmezlik, kayıp, son dönem böbrek yetmezliği kriterleri (P-RIFLE) kullanılmaktadır. İnsidansında artış olan ABH'nın etyolojisinin son on yılda özellikle hastanede yatan çocuklar içinde primer böbrek hastalıklarından multifaktöriyel sebeplere kaydığı gözlenmiştir. Böbrek hasarı prerenal kayıp, intrinsik böbrek hastalığı ve obstrüktif üropatiler olarak ayrılabilir. Prerenal böbrek hasarı çocukluk yaşlarında en sık görülen gruptur. Hikaye, fizik muayene, idrar analizini de içeren laboratuvar çalışmaları ve radyolojik çalışmalarla ABH'nın olası neden veya nedenlerisaptanabilir. Tedavi, hayatı tehdit eden bozuklukların düzeltilmesi ve komplikasyon nedeninin belirlenip tedavisinin düzenlenmesi şeklinde iki aşamada gerçekleştirilir. Prognoz altta yatan etyolojiye bağlıdır.

Anahtar Kelimeler: Akut böbrek hasarı, çocukluk çağı, sağkalım

ABSTRACT

Acute kidney injury (AKI) is a clinical syndrome which is characterized by sudden and fast reversible loss of renal functions (with decreased glomerular filtration rate) increase in the blood urea and concentration of creatinin and disturbances of fluid and electrolyte homeostasis. For diagnosis and classification of AKI The Pediatric Risk, Injury, Failure, Loss, End-Stage Renal Disease Criteria (P-RIFLE) is used based on changes in serum creatinine and urine output. The incidence of AKI in children appears to be increasing, and the etiology of AKI over the past decade has shifted from primary renal disease to multifactorial causes, particularly in hospitalized children. Renal injury can be divided into prerenal failure, intrinsic renal disease and obstructive uropathies. Prerenal renal injury is the most common type of renal injury in childhood. The history, physical examination, and laboratory tests, including urinalysis and radiographic tests, can establish the likely cause(s) of AKI. The treatment is performed in two stage; adjustment of life-threatening disorders and determination cause of complications and regulation of treatment. The prognosis of AKI is dependent on the underlying etiology of the AKI.

Keywords: Acute kidney injury, childhood, survive

GİRİŞ

Akut böbrek hasarı (ABH), böbrek fonksiyonlarının ani ve hızlı reverzibl kaybı sonucu (glomeruler filtrasyon hızında azalma ile birlikte), kan üre ve kreatinin konsantrasyonunun yükseldiği, sıvı elektrolit dengesinin bozulduğu klinik bir sendromdur (1). Akut böbrek hasarı genellikle 48 saat içinde böbrek fonksiyonunun hızlı kaybına bağlı kreatin düzeyinde ani yükselme (bazal kreatinin %20 artışı, serum bazal kreatinin düzeyi 22.1 µmol/L den az

ise serum kreatinin düzeyinin 44.2 µmol/L yükselmesi) ve idrar miktarında azalma olarak da tanımlanabilir (2). Bu konuda yapılmış en gücel tanımlamalardan biri olan KDIGO'ya göre ise 48 saat içinde serum kreatininde 0.3mg/dl ve daha fazla artış, serum kreatininde önceki 7 gün içinde meydana geldiği bilinen veya tahmin edilen 1,5 katlık artış, son 6 saattir idrar çıkışının 0,5 ml / kg / saatin altında olmasıdır (3). artış; Klinik olarak ABH idrar

Corresponding Author: Fatma Hilal Yılmaz

Address: Dr. Ali Kemal Belviranlı Kadın Doğum ve Çocuk Hastanesi, Neonatoloji Bölümü, Konya, Türkiye

E-mail: f.h.yilmaz@hotmail.com

Başvuru Tarihi/Received: 03.07.2020

Kabul Tarihi/Accepted: 30.11.2020





miktarı ile değerlendirilir. Akut böbrek hasarı gelişmiş bir hastada idrar atılımı azalmış, normal veya artmış olabilir. İnfant ve küçük çocuklarda 0.5-1 ml/kg/saat, büyük çocuklarda 400-500 ml/gün'den az idrar atılımının olması oligüri olarak tanımlanırken, 1ml/kg/gün'den daha az idrar atılımının olması anüridir (4). Sıvı elektrolit ve asit-baz dengesini sağlamak, ekstraselüler sıvı hacim ve içeriğini düzenlemekle görevli olan böbreğin glomerüler filtrasyon hızında (GFH) ani azalma solüt yük ve su retansiyonuna neden olur (5). Böbreğin fonksiyon bozukluğundaki sürece ve derecesine bağlı olarak bu ürünlerin birikimi vücut sıvı denge bozukluğu, hiperkalemi, metabolik asidoz ve çoklu organ yetmezliği gibi tablolarla ortaya çıkabilir (2,6). Akut böbrek hasarının patogeneğinde renal hemodinamik değişiklikler, intratübüler obstrüksiyon, spesifik nefronal duyarlılık, metabolik ve hücrel faktörler gibi birçok olay rol oynar (7). Bu nedenle ABH'n oluşumunu tek bir mekanizma ile açıklamak mümkün değildir. Böbrek fonksiyonlarının en iyi göstergesinin ne olduğu anormal böbrek fonksiyonlarını normalinden ayırdetmekte hangi parametrelerin kullanılacağı konusu hala tartışmalı olmakla birlikte ABH'n teşhisi ve sınıflandırılmasında serum kreatinin değişikliğini ve idrar çıkışını temel alan üç benzer sınıflandırma tanımlanmıştır. Bunlar risk, hasarlanma, yetmezlik, kayıp, son dönem böbrek yetmezliği kriterleri (RIFLE), Akut Böbrek Hasarı Çalışma Grubu Evreleme Sistemi (AKIN) ve Akut Böbrek Hasarı Çalışma Grubu'nun KDİGO evreleme sistemidir (3,8,9). P-RIFLE kriterleri erişkinlerdeki RIFLE kriterlerinin modifiye edilmiş halidir, serum kreatini yerine GFH baz alınmaktadır ve AKIN sınıflamasının çocuk hastalar için yeterince uygun olmadığı düşünülmektedir (9). P-RIFLE kriterleri akut böbrek hasarını ağırlığına göre üç evreye (risk, böbrek zararlanması, böbrek yetmezliği) ve klinik gidiş olarak (GFH veya idrar çıkışına göre) iki evreye (kayıp ve son dönem böbrek hastalığı) ayırmaktadır (Tablo 1) (9). Bu kriterler ABH'n tanı, değerlendirme ve tedavisine yardımcı olmaktadır fakat ABH'n erken tanısı ve yetmezliğin önlenmesi için tam olarak yeterli olduğu söylenemez (10,11). Akut böbrek hasarı nedenleri

genel olarak prerenal, intrarenal ve postrenal olarak sınıflandırılır (Tablo 2). Prerenal böbrek hasarı çocukluk yaşlarında en sık görülen gruptur (5).

Tablo 1. Pedyatrik RIFLE kriterleri

	GFH	İdrar miktarı
Risk	%25 azalma	< 0.5 ml/kg/saat (8saat)
Zararlanma	%50 azalma	< 0.5 ml/kg/saat (16saat)
Yetmezlik	%75 azalma ya da <35 ml/dk/1.73m ²	
Fonksiyon kaybı	Böbrek fonksiyonlarının tam kaybı (en az 4 hf)	< 0.3 ml/kg/saat (24saat) ya da anüri (12 saat)
Son Dönem Böbrek hastalığı	Böbrek fonksiyonlarının tam kaybı (> 3ay), diyalize bağlı yaşam	

Akut Böbrek Hasarının Epidemiyolojisi

Çocukluk yaş grubunda ABH'n gerçek insidansını tespit etmek zordur fakat bu konuda yapılmış son çalışmalarda hastanede yatan hastalar içinde insidansın arttığı ve etyolojinin primer böbrek hastalıklarından multifaktöriyel sebeplere kaydığı gösterilmektedir (1). Üçüncü basamak tedavi merkezlerine kabul edilen çocukların %2-3'ünde ABH görülürken bu oranın yenidoğan yoğun bakım ünitelerindeki hastalarda %8-24 oranında değiştiği bildirilmiştir (12,13,14). İngiltere'de üçüncü basamak merkezde yapılmış retrospektif bir çalışmada sekiz yıllık sürede diyalize ihtiyaç duyan 227 pediyatrik hasta göz önüne alınarak diyaliz gerektiren ABH'n yıllık insidansı 100.000' 0.8 olarak tahmin edilmiştir (15). Tayland'da yapılmış yine retrospektif bir üçüncü basamak pediyatrik çalışmada 22 yıllık süre içinde ABH insidansının 1000'de 4.6'dan 9.9'a artış gösterdiği bildirilmiştir (16). Türk Nefroloji Derneği'nin verilerine göre pediyatrik nefroloji ünitelerine başvuran hastaların %2.6'sı ABH tanısı ile takip edilmiştir (17). Özellikle pre-renal ABH'n nefroloji ünitelerine başvurulmadan izlendiği göz önüne alınırsa bu oranın daha da yüksek olması muhtemeldir.

Tablo 2. Akut Böbrek Yetmezliği Sebepleri

Pre-renal ABH sebepleri	İntrensek ABH sebepleri	Postrenal ABH sebepleri
Hipovolemi <ul style="list-style-type: none"> • Hemoraji • Ciddi dehidratasyon -GIS'ten kayıplar -Tuz kaybı -Diyabetüs insipitus • Üçüncü boşluğa kayıplar -Yanık -Sepsis -Nefrotik sendrom 	Hipoksi/İskemi <ul style="list-style-type: none"> • Uzamış prerenal hasar • Ciddi hipoksi Toksiner <ul style="list-style-type: none"> • İlaçlar (NSAİ, asiklovir) • Egzojen toksinler(metanol, etilenglikol) • Endojentoksin(rabdomyolizis,myoglobini) • Tümör lizis send. Vasküler nedenler <ul style="list-style-type: none"> • Renal arter/ven trombozu • Kortikal nekroz • HÜS Rapidly Progresif Glomerülofrit	İdrar yolu ve böbreğin konjenital anomalileri <ul style="list-style-type: none"> Kazanılmış üretral obstrüksiyon <ul style="list-style-type: none"> • Striktür • Fimozis
Renal Perfüzyonu bozan diğer nedenler <ul style="list-style-type: none"> • Kardiyak atımın azalması • Vazodilatasyon (sıcak şok) 		



Akut Böbrek Hasarının Nedenleri

Akut böbrek hasarı (ABH) pre-renal, intrarenal ve postrenal olarak üç ayrı kategoride incelenir. Pre-renal; fonksiyonel ve yapısal olarak sağlam nefronların ağır volüm kaybı ve hipotansiyona verdiği adaptif bir yanıt iken intrarenal hasar hem yapısal hem fonksiyonel bozukluk gösteren böbreğin sitotoksik zararlanmaya verdiği yanıtıdır. Postrenal hasar ise idrar akımının azalmasıdır (5). Bu subtipler ayrı ayrı ele alınacaktır. Akut böbrek hasarının majör nedenleri **tablo 2**'de verilmiştir.

Pre-renal ABH

Pre-renal ABH böbrek kan akımında azalma ile glomerüler perfüzyonun bozulması sonucu ortaya çıkar. Burada renal hipoperfüzyonun intravasküler volüm azlığı (hemoraji, gastrointestinal kayıplar, yanık, sepsis, diyabetüs insipitus vs.) ve azalmış arteriyel basınç sonucu efektif volüm azlığı (septik şok, kalp yetmezliği gibi) olmak üzere iki temel mekanizması bulunmaktadır (18). Azalan glomerüler perfüzyon sonucu devreye giren baroreseptör ve baroreflaks mekanizmaları ile perfüzyon devam ettirilmeye çalışılır, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi aktive olur, anti-diüretik hormon salınımı artar ve sistemik vazokonstriksiyon gelişir (6). Böbrekteki bu otoregülasyon mekanizması afferent ve efferent arteriollerin direncini kontrol etmek suretiyle işlevini gerçekleştirir (19). Otoregülasyon mekanizmaları ile afferent arteriolar dilatasyon sağlanır bu duruma intraglomerüler prostoglandin salınımı ile destek verilir. Böylece hipoperfüzyona rağmen GFH korunmaya çalışılır. Hipoperfüzyonun devam ettiği durumlarda kompanzasyon mekanizmaları yetersiz kalarak ABH gelişir (5). Non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar siklooksijenaz blokajı ile Tromboksan-A2 artışı sonucu proglomerüler (afferent) arteriollerde vazokonstriksiyon yaparak renal perfüzyonu azaltırlarken, anjiyotensin konverting enzim inhibitörleri (ACE) anjiyotensin 2 yapımını bloke ederek efferent arteriollerde vazodilatasyon ile GFH azalmasına neden olurlar (20). Pre-renal ABH başlangıçta böbreklerin yapı ve fonksiyonun normal olmasından dolayı kan hacmi ve hemodinamik durum düzeltildiği vakit geri dönüşümlü bir süreçtir. Fakat uzamış pre-renal hasar hipoksi/iskeminin neden olduğu akut tübüler nekroz (ATN) ile intrensek hasara ilerleyebilir (1).

İntrensek ABH

İntrensek ABH etyolojisinde altta yatan en yaygın sebep uzamış renal hipoperfüzyondur. Buna rağmen yoğun bakım ünitelerindeki hastalarda bu durum eş zamalı iskemik, nefrotoksik ve septik hasar gibi multifaktöriyel sebeplere kaymaktadır (21). İntrensek ABH vasküler, tubuler, glomerüler ve intertisyel olarak dört alt başlıkta sınıflandırılmaktadır (22).

1.Vasküler ABH

Vasküler nedenler büyük ve küçük damarları tutabilirken, intrarenal ve ekstrarenal olarak yerleşim gösterebilir. Pediatrik renal vasküler sebepler içinde arteriyel ve venöz trombozlar, renal arter stenozu, akut diseksiyon, hemolitik üremik sendrom (HÜS) ve akut kortikal nekroz sayılabilir (21). Hemolitik üremik sendrom (HÜS), %90 çocukluk yaş grubunda görülen, özellikle E.Coli O157:H7 olmak üzere verotoksin üreten bakterilerin neden olduğu, anemi, trombositopeni ve ABH kliniği ile ortaya çıkan ABH'ın yaygın ve önemli nedenlerinden bir tanesidir. (23).Akut kortikal nekroz ise özellikle yenidoğanlarda olmak üzere küçük çocukluk döneminde karşımıza sık çıkan, perinatal anoksi, plasenta ablasyonu, ikiz-ikiz transfüzyonu gibi sebeplerin neden olduğu hipoksik/iskemik süreçle sonuçlanan ciddi ve sık görülen bir ABH nedenidir. Kortikal nekrozlu hastalar gros ya da mikroskobik hematüri, oligüri bazen hipertansiyon, üre ve kreatinin yükselmesi, trombositopeni ile karşımıza çıkarlar. Prognozu kötüdür (1).

2.Glomerüler ABH

Glomerülonefritlerin bazıları hızlı ilerleyen ağır ABH bulguları ile ortaya çıkabilir. Hipertansiyon, ödem, hematüri, hızlı yükselen üre ve kreatinin değerleri ile bulgu verirler. Gelişmekte olan ülkelerde daha sık görülen poststreptokokal glomerülonefritlerin aksine Rapidly progresif glomerülonefritler (RPGN), antinötrofil stoplazmik antikor (ANCA) pozitif glomerülonefritler, Goodpature's sendromu ve idiyopatik RPGN'de, tedavi edilsin yada edilmesin, kronik böbrek hastalığına hızlı bir ilerleyiş söz konusudur. Spesifik tedaviyi patolojik bulgular şekillendireceğinden hızlı ilerleyen glomerülonefritlerde erken biyopsi endikasyonu vardır (24).

3.Akut Tübüler Nekroz

Akut tübüler nekroz (ATN) uzamış iskemi ya da nefrotoksinlerin (ilaçlar yada endojen toksinler) tübüler hücrelerin hasarlaması ya da ölümüne sebep olması ile ortaya çıkar.

Hipoksik/iskemik ATN

İskemik ATN'da GFH belirgin olarak azalmıştır ve böbrek kan akımında %50'lilere varan bir azalma söz konusudur. Glomerüler filtrasyon hızında ani azalma hemodinamik değişikliklere bağlı intrarenal vazokonstriksiyon ve tübüler obstrüksiyona bağlı filtratın geri kaçması ve intertisyel yangı ile açıklanır (5). İskemik ATN'de en çok etkilenen bölge proksimal tubul ve metabolik olarak en aktif yer olmasına rağmen renal kan akımının sadece %20'sini alan Henlenin çıkan koludur (20). Hipoksik/iskemik ATN mekanizması tam olarak aydınlatılamamasına rağmen endotelin ve nitrik oksit salınımı, ATP yetersizliği, ısı şok proteini, inflamatuvar sürecin başlaması, reaktif oksijen molekülleri ve nitrojen moleküllerinin hücre hasarında tek tek rolü olduğu

düşünülmemektedir (25). Hipoksik/iskemik süreçten etkilenen tubuler endotel hücrelerinde vazodilatasyon ve renal akımını artırıcı özelliği olan endotelial nitrik oksit (eNOS) salınımının azaldığı bu karşın hasarı daha da fazla artıran indüklenebilir nitrik oksit (iNOS) salınımının arttığı görülmektedir (26,27). Hipoksik/iskemik ABH sonrası endotelin salınımının ve reseptörlerinin arttığı ve bazı hayvan çalışmalarında endotelin reseptör antagonistlerinin ABH sürecini yavaşlattığı gösterilmiştir (28,29). Reaktif oksijen moleküllerinin ise genellikle reperfüzyon sürecinde ortaya çıktığı ve hücre hasara katkıda bulunduğu görülmektedir (30). Bir başka çalışmada ise iskemik hasar sonrası ısı şok proteini salınımının hücre isketi kurtarmaya yönelik bir renal yanıt olduğu gösterilmektedir (31). Hipoksinin hücreler üzerinde nekroz veya apoptoz ile ölüm; çoğalma ve bölünme olmak üzere dört tip yanıt ortaya çıkardığı görülür. Hücrede önce reversible sublethal hasar varken sürecin devam etmesi ile genellikle nekrozla sonuçlanır. Sublethal dönemde hücre polarite kaybıyla ATPase yapımı azalmakta bu da hücre iskeletinin ayrılıp olayın nekrozla sonuçlanmasına sebep olmaktadır (20). Nekroza giden hücreler tübül lümene dökülürken dökülmeyen hücrelerse Tam-Horsfall proteiniyle birleşerek silendir oluşturur. Bu nedenle oluşmuş distal tubuler obstrüksiyon, idrar akımında obstrüksiyon ve GFH'da düşme ile sonuçlanır (5). Az şiddetli zararlanmalarda aktif bir hadise olan apoptoz ile hücre ölümü görülebilir. Apoptozda Kaspaz denilen kalsiyumdan bağımsız sistein proteazları aktifleşerek ölüm gerçekleştirilir. Ekstraselüler alana herhangi bir salınım olmadığından dolayı yangısal yanıtı neden olmaz. Hasarın tamiri döneminde ise büyüme faktörüne yanıtı genlerin indüksiyonuna yol açılıp, hasar bölgesine monosit, nötrofil ve istirahat halindeki kök hücre sevkıyatı ile proliferasyon ve diferansiyasyon süreci başlamaktadır (5). Önceleri hipoksik/iskemik ve nefrotoksik ABH'da böbrek fonksiyonlarının tamamen normale döndüğü düşünülürken son çalışmalarda bazı hastaların kronik böbrek hastalığı açısından ilerleyen dönemlerde yüksek risk taşıdığı gösterilmektedir (32).

Nefrotoksik ATN

Nefrotoksik ATN endojen ve eksojen nefrotoksik ajanlarla ortaya çıkabilmektedir. Aminoglokozit türü antibiyotikler, ampoterisin B, ifosfamid, sisplatin gibi kemoterapötikler, intravasküler kontrast maddeler, asiklovir ve asetaminofen nefrotoksik eksojen ajanlar içinde sayılabilir. Aminoglikozidler verilen doz ve süre ile ilişkili tipik olarak non-oligürik ABH klniğinde ortaya çıkar. Etyolojide proksimal tübüldeki lizozomal disfonksiyon sebep olarak gösterilmektedir. Hemoliz ve rbdomyoliz sonucu ortaya çıkan hemoglobinüri ve myoglobinüri ise endojen nefrotoksikler olarak ABH sebebi olabilirler. Pigment nefropatisinde mekanizma tübül lümende pigment birikimi ve/ veya hemo-proteinle indüklenmiş oksidatif stresle açıklanmaktadır (33).

4. Akut İnterstitial Nefrit

İlaçlara bağlı alerjik reaksiyonlar ve idiyopatik olarak ortaya çıkabilmektedir. Klinik olarak artralji, döküntü, ateş pyüri ve eozinofili ile kendini belli eder. Daha çok metisilin ve diğer penisilinler, simetidin, sülfonamid, rifambin, non-steroid antiinflatuar ilaçlar, proton pompa inhibitörleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Tedavide sebep olduğu düşünülen ilacın kesilir ve steroidler kullanılabilir (34).

Postrenal ABH

Üriner traktustaki içten yada dıştan, doğuştan yada edinsel mekanik yada fonksiyonel tikanıklar sonucu ortaya çıkar. Nedenler arasında posterior üretral valv, bilateral üreteropelvik bileşkede obstrüksiyon, bilateral obstrüktif üroterozel, taşlar ve nadir olarak tümörler sayılabilir. Tek taraflı parsiyel tikanıklıklarda anüri eşlik etmediğinden tanı güçtür. Uzamış obstrüksiyon ağır kortikal incelleme ve ciddi renal hasara neden olabilir (1,5).

ABH'lı Hastanın Değerlendirilmesi

Böbrek hasarının sebebi ve ciddiyetinin belirlenmesi tedavi planı açısından önemlidir. Ayrıntılı bir öykü ve fizik muayene ile hastaların çoğunda tanı koymak mümkündür. Akut böbrek hasarlı bir hastada ishal, ateş, artropati, döküntü, akut farenjit, cilt enfeksiyonu, ağırlık kaybı, hematüri, dizüri, sık idrara çıkma, ilaç kullanım öyküsü, bel veya karın ağrısı, intoksikasyon öyküsü, sistemik hastalıklar, aile öyküsü varsa önceki radyolojik sonuçları mutlaka sorgulanmalıdır (4). Fizik muayenede değerlendirilmesi gereken parametreler içinde ise ağırlık ve boy, vücut ısısı, hemodinamik durum (kapiller dolum, tansiyon, ödem, takipne), respiratuvar durum (asidoz, sıvı fazlalığı ve pulmoner interstitial hastalığa bağlı takipne), abdominal muayenede böbrek ya da mesanenin palpe edilmesi, kosto-vertebral açı hassasiyeti, nörolojik muayenede şuur durumu, hipokalsemi bulguları, sırt ve sakral bölge muayenesi, ekstremitelerde döküntü ve artropati yer almaktadır (35). Bazı durumlarda biyokimyasal ve radyolojik tetkiklere hatta biyopsiye başvurmak gerekebilir. Sistemik lupus, HÜS, RPGN, ilaca bağlı interstitial nefrit gibi tedavileri özellik arz eden hastalıklardan şüphelenildiği durumlarda biyopsi endikasyonu bulunmaktadır (36). Serum üre, kreatinin değerleri, idrar analizi, osmolalitesi, idrar elektrolitleri ve ultrason pre-renal, renal, post-renal hasar ayırımında ve tedaviye yön verilmesi aşamasında klinisyen için önemli bir yol göstericidir (Tablo 3) (5). Serum kreatinin değeri her ne kadar ABH tanı ve takibinde kullanılsa da geç dönemde yükselmeye başlamasından ve total kas kitlesi ile alakalı olmasından dolayı böbrek hasarı gelişimini ve ciddiyetini daha erken safhada öngören başka biyomarkır arayışlarına neden olmuştur. Plazma nötrofil jelatinaz ilişkili protein (NGAL), serum sistatin-C, idrarda interlökin-18 (IL-18), böbrek hasar molekülü-1 (KIM-1) ve idrarda NGAL seviyeleri hasarı daha erken belirleyebilen ve prognoz hakkında daha iyi fikir veren biyomarkırlardır (37).



Tablo 3.

Özellikler	Prerenal	ATN	Akut GN	İnterstisyel	Osbrüksiyon
Klinik	Hipovolemi	İskemi/Toksin	Nadir Anüri	İlaçlar, döküntü	Ağrı, anüri
Üre/Kreatinin Oranı	Yüksek	Orta	Orta	Orta	Yüksek
İdrar Sodyum(mmol/L)	<10	>50	<10	10-100	<20
İdrar Analizi	Normal	Silendirler	Kan,protein, lökosit, eozinofiller	Kan, protein	Normal
İdrar Osmolalitesi	>500	<350	300-500	300-500	>500
Ultrason Boyutu	Normal	Normal	Büyümüş	Normal	Pelvis ve kaliksler dilate

Tedavi Yönetimi (6,38-41)

Tedavi hedefleri içinde hayatı tehdit eden bozuklukların düzeltilmesi, ABH'a neden olan primer hastalığın tedavisi, uygun sıvı ve yeterli kalorisinin alınması vardır.

Beslenme

Beslenme daha çok enteral yollar tercih edilir. Alım azlığı olan hastalarda nazogastrik tüb yada parenteral beslenme uygulanabilir. Amaç yeterli nutrisyonel destek ve uygun kalori ile katabolizmayı durdurup renal iyileşmeyi sağlamaktır. Günlük kalori ihtiyacı infantlarda 120kcal/kg/gün, büyük çocuklarda 40-50kcal/kg/gün hesabı ile ayarlanır. Oral beslenme öncelikli tercihtir fosfor, potasyum ve sodyumdan fakir beslenme tercih edilir. Diyaliz hastalarında yüksek biyoyararlılığı olan protein 0,5-1 gr/kg verilmelidir.

Destek Tedavi

Akut böbrek hasarlı her hasta öncelikle stabilize edilmeli, günlük ağırlık takibi, aldığı çıkardığı mayı izlemi yapılmalı günlük kalori ve besin miktarı ayarlanıp sıvı elektrolit dengesi sağlanmalıdır. Bu nedenle hastalar yakın izlenmeli, tansiyon takibi, günlük böbrek fonksiyonu ve elektrolit değişiklikleri takip edilmelidir. Bu hastalar çocuk hekimleri ve pediatrik nefrologlar tarafından takip edilebilir. Multiorgan yetmezliği, sepsis ve hepatik yetmezlikli komplike vakalar yoğun bakımlarda izlenmelidir. Enfeksiyon kaynağı olabilecek tüm invaziv girişimler asgari oarana indirilmelidir.

Hayati Tehdit Eden Durumlar ve Tedavileri

Hiperkalemi: Hiperkalemi ABH komplikasyonlarının en önemlisi olup aritmi, kardiyak arrest ve ölüme neden olabilir. Elektrokardiyografi (EKG) bulguları ile desteklenmiş K yüksekliği acilen medikal tedavi endikasyonudur. Potasyum değerinin 5.5-7mEq/L ise oral yada rektal yolla sodyum polystyrene sulfonat(Kayakselat) 1g/kg dozunda 4-6 saatte bir tekrarlanarak verilebilir. Potasyum >7mEq/L ve EKG değişiklikleri eşlik ediyorsa %10 kalsiyum glukonat 0,5-1 ml/kg intravenöz 5-10 dk'da, NaHCO₃ 2 mEq/kg 5-10dk'da verilmelidir. Salbutamol'ün nebül formu 0,15cc/kg dan 20 dk aryla uygulanabilir. Hiperpotasemi devam ediyorsa insülin 0,1 ü/kg+ glukoz 0,5-1 gr/kg intravenöz 30 dk'da bir uygulanır. Medikal tedavilere rağmen K >7,5 mEq/L üzerinde sebat ederse diyaliz endikasyonu vardır.

Metabolik Asidoz: Hidrojen iyonunuyapımının artışı ve ekskresyon yetersizliği asidoza neden olur. Kan Ph değeri 7,2'nin ve HCO₃ 12 mEq/L'nin altındaysa 0,5x vücut ağırlığı (istenilen HCO₃-hastanın HCO₃) formülü ile hesaplanarak yarısı 2-3 saatte geri kalanı 24 saatte verilir. Hızlı defisit tedavisi tetan, Konvülsiyon, hipernatremi ve sıvı yüklenmesine neden olur.

Hiponatremi: Hastaların çoğu sıvı yüklenmesi nedeni ile hiponatremiktir. Na değeri 130-135mEq/L arasında sıvı kısıtlaması yeterli iken 120mEq/L'nin altında ve nörolojik bulguların ortaya dönemde replasman yapılabilir. Açığın yavaş kapatılması santral pontin demyelizasyonu açısından önemlidir.

Hipokalsemi: Asemptomatik hipokalsemi görülebilir. Çoğu kez asidoz tedavisi sırasında verilen NaHCO₃'n iyonize kalsiyumu düşürmesine bağlıdır. %10 kalsiyum glukonat (0,5ml/kg/saat) verilebilir.

Hipertansiyon:ABH'lı hastalarda hipertansiyon ve hipertansif ensefalopati görülebilir. Çoğu kez volüm yüküne bağlıdır. Oral anti-hipertansifler daha güvenlidir. Bir saat içinde kan basıncı en fazla %25 düşürülmelidir. Ağızdan alamayan hastalarda Na-nitroprüssid 0,5-10µ/kg/dk dozunda güvenle verilebilir. Haricinde nifedipin, diazoksit, hidralazin, labetalol, diüretikler kullanılabilecek diğer ajanlar içindedir.

Konjestif Kalp Yetmezliği: Anürik hastalarda diüretikler etkili olmadığından sıvı kısıtlaması ve dijitalizasyon çok şiddetli yetmezlik durumlarında diyaliz denenebilir. Ayrıca ABH yönetiminde hipervolemi olmadığı takdirde diüretiklerin rutin tedavinin bir parçası değildir.

Nedene Yönelik Tedavi

Prerenal-ABH'lı Hastaya Yaklaşım ve Sıvı Tedavisi: Öncelikli yaklaşım dehidratasyonun düzeltilmesidir. Oligürik safhadan non-oligürik aşamaya geçişin hızlanmasında uygun sıvı replasmanı önemlidir. Serum fizyolojik, plazma veya ringer laktat ile 10-20cc/kg'dan 30-60 dk'da intravenöz yükleme yapılır. Yükleme sonrası yeterli idrar çıkışı (1-3 ml/kg/saat) sağlanamamışsa, hidrasyonun yeterli olmadığı ve kalp yetmezliğinin bulunmadığı durumda ikinci kez yükleme yapılabilir ve furosemid 2-5 mg/kg/gün dozundatedaviye eklenebilir. Buna rağmen cevap alınamayan hastalarda sepsis, kalp yetmezliği, multiorgan yetmezliği varlığı araştırılmalı gerekirse inotropik ajan desteği verilmelidir.



Renal ABH'lı Hastaya Yaklaşım ve Sıvı Tedavisi: İntrensek renal hasarlı hastalarda aldığı çıkardığı mayi miktarı, günlük ağırlık takibi yapılmalı, hastanın 24 saatlik sıvı ihtiyacı insensibile sıvı kaybına (400ml/m²/gün) 4-6 saatlik çıkardığı miktar eklenerek hesap edilmelidir. Verilecek olan sıvı 1/3-1/2 sf şeklinde olabilir sıvının içeriği kan ve idrar elektrolitlerine değerlendirilerek ayarlanır. Renal hasarlı oligürik hastalarda hipertansiyon, hipervolemi, pulmoner ve periferik ödem varlığında sıvı ve elektrolit alımı kısıtlanır. Diüretik olarak furosemid 1-5 mg/kg/gün intravenöz uygulanabilir, antihipertansif tedavi uygulanır. Cevap alınmayan vakalarda diyaliz endikasyonu vardır. Ayrıca renal hasarlı hastalarda primer nedene yönelik tedavi HÜS'te plazmaferez ve taze donmuş plazma, RPGN'de kortikosteroid, immünsüpresif gibi primer tedavi yaklaşımları gereklidir.

Postrenal Hasarlı Hastaya Yaklaşım:obstrüksiyon nedeni ortadan kaldırılmalı, sıvı elektrolit kayıpları yerine konulup varsa üriner enfeksiyon tedavi edilmelidir.

Renal Replasman Tedavisi

Akut böbrek hasarı konservatif ve medikal tedaviye rağmen düzelmediği durumlarda renal replasman tedavisine (RRT) ihtiyaç duyulabilir. Bu tedavide amaç sıvı-elektrolit, asit-baz dengesini sürdürmek, endojen ve ekzojen toksinleri uzaklaştırmak, renal dokunun daha fazla hasarlanmasını engellemek ve iyileştirmeyi hızlandırmaktır. RRT endikasyonları içinde ciddi hipervolemi (ağır hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği, pulmoner ödem), tedaviye cevapsız metabolik bozukluklar(ciddi asidoz, ciddi hiperkalemi, hipo-hipernatrem,, hiperürisem,-hiperfosfatemi, hiperkalsemi), üremik bulgular (üremik ensefalopati, üremik perikardit, multiorgan yetmezliği) vardır. Renal replasman tedavisi (RRT) tedavi modaliteleri içinde intermittan (periton diyalizi ve hemodiyaliz) ve sürekli (hemofiltrasyon ve hemoperfüzyon) RRT yöntemleri bulunmaktadır. Bu yöntemlerden uygun olanı hastanın yaşı, vücut ağırlığı, yanısıra sepsis, multiorgan yetmezliği, hepatik hasar ve kardiyak cerrahi gibi durumlar göz önünde bulundurularak tercih edilir.

Prognoz ve ABH'in Önlenmesi

Prognoz altta yatan nedene göre değişiklik göstermektedir. Komplikasyonsuz ABH'lı vakalarda prognoz iyi olup mortalite oranları %5-10 arasında değişirken, kritik yoğun bakım hastalarında bu oran %80 lere kadar yükselmektedir. Ciddi geniş epidemiyolojik çalışmalarda ABH'in uzun dönemde kronik böbrek hastalığı, son dönem böbrek hastalığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (41,42). Bu nedenle hastalar uzun süre idrar analizi ve kan basıncı ölçümleri ile izlenmelidir.

Pediyatrik dehidrate hastaların hidrasyonu sağlanmalı, nefrotoksik ilaçlardan kaçınılmalıdır. Dehidrate hastalara prostoglandin ve ACE inhibitörleri verilmemelidir.

Operasyon öncesi hastalar değerlendirilmeli mayileri düzenlenmelidir. Ayrıca radyokontrastlı çekimlerde hastanın hidrasyonuna dikkat 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: 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. Andreoli SP. Acute kidney injury in children. *Pediatr Nephrol* 2009; 24:253–263
2. Singri N, Ahja SN, Levin ML. Acute renal failure. *JAMA* 2003;289:747-51.
3. Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney inter., Suppl.* 2012; 2: 1–138.
4. Fitzpatrick MM, Kerr SJ, Bradbury MG. The child with acute renal failure. In: Webb NJA, Postlethwaite RJ, eds. *Clinical Paediatric Nephrology*. Third edition. New York, Oxford University Press, 2003: 405-26.
5. Mir S. Akut Böbrek Yetmezliği: Tanı ve Tedavi. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2008;4:122-131
6. Needham E. Management of Acute Renal Failure. *American Family Physician* 2005;72:1739-46.
7. Siegel NJ, Van Why SK, Devarajan P, Gaudio KM. Pathogenesis of acute renal failure. In: Barrat TM, Avner ED, Harmon WE, eds. *Pediatric Nephrology*. 4th edition. Baltimore: Lippincott Williams and Wilkins, 1999:1109-18.
8. Acute Kidney Injury Network, Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, et al. Acute Kidney Injury Network: Report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care*. 2007;11:31.
9. Akcan-Arikan A, Zappitelli M, Loftis LL, Washburn KK, Jefferson LS, Goldstein SL. Modified RIFLE criteria in critically ill children with acute kidney injury. *Kidney Int.* 2007;71:1028–35.
10. Bellomo R. Defining, quantifying and classifying acute renal failure. *Crit Care Clin* 2005;21:223-37.
11. Lameire N, Biesen WV, Vanholder R. Thechanging epidemiology of acute renal failure. *Nature Clin Practice Nephrology* 2006;6:364-77.
12. Vogt BA, Avner ED. Renal failure. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 17th edition. Pennsylvania, Saunders, 2004: 1767-75.
13. Martin-Ancel A, Garcia-Alix A, Gaya F, Cabañas F, Burgueros M, Quero J. Multiple organ involvement in perinatal asphyxia. *J Pediatr* 1995;127:786–793
14. Fernandez C, Lopez-Herce J, Flores JC, Galaviz D, Rupérez M, Brandstrup KB, Bustinza A. Prognosis in critically ill children requiring continuous renal replacement therapy. *Pediatr Nephrol* 2005;20:1473–1477
15. Moghal NE, Brocklebank JT, Meadow SR. A review of acute renal failure in children: incidence, etiology and outcome. *Clin Nephrol* 1998; 49:91.
16. Vachvanichsanong P, Dissaneewate P, Lim A, McNeil E. Childhood acute renal failure: 22-year experience in a university hospital in southern Thailand. *Pediatrics* 2006; 118:786.
17. Türkiye 2001 yılı Ulusal Hemodiyaliz, Transplantasyon ve Nefroloji KayıtSistemi Raporu. Türk Nefroloji Derneği Yayınları. Art Ofset, İstanbul 2002.



18. Misurac JM, Knoderer CA, Leiser JD, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs are an important cause of acute kidney injury in children. *J Pediatr* 2013; 162:1153.
19. Kellum JA. Prerenal azotemia: Still a useful concept? *Crit Care Med* 2007;35:1630-1.
20. Lameire WV, Vanholder R. Acute renal failure. *The Lancet* 2006;365:417-30.
21. Devarajan P. Acute Kidney Injury in Children: Clinical Features, Etiology, Evaluation and Diagnosis. <http://www.uptodate.com/contents/acute-kidney-injury-in-children-clinical-features-etiology-evaluationand-diagnosis-source>
22. Fitzpatrick MM, Kerr JS, Bradbury GM. The child with acute renal failure. In: Web. N, Postlethwaite R, eds. *Clinical Pediatric Nephrology*. 3rd ed. New York: Oxford University Press; 2003;405-25.
23. Hayes W and Christian M. Acute Kidney Injury. *Pediatrics and Child Health* 2012;22:8
24. Hoschek JC, Dreyer P, Dahal S, Walker PD. Rapidly Progressive Renal Failure in Childhood. *Am J Kidney Dis*. 2002;40:1342-7.
25. Himmelfarb J, McMonagle E, Freedman S, Klenzak J, McMenamin E, Le P, Pupim LB, Ikizler TA, The PICARD Group. Oxidative stress is increased in critically ill patients with acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:2449-2456
26. Gorligosky MS, Noiri E. Duality of nitric oxide in acute renal failure. *Semin Nephrol* 1999;19:263-271
27. Radi R, Peluffo G, Alvares MN, Vaviliat M, Cayota A. Unraveling peroxynitrite formation in biological systems. *Free Radic Biol Med* 2001;30:463-488
28. Tack ED, Perlman JM. Renal failure in sick hypertensive premature infants receiving captopril therapy. *J Pediatr* 1988;112:805-810
29. Gouyon JB, Guignard JP. Management of acute renal failure in newborns. *Pediatr Nephrol* 2000;14:1037-1040
30. Andreoli SP. Reactive oxygen molecules, oxidant injury and renal disease. *Pediatr Nephrol* 1991; 5:733-742
31. Van Why SK, Mann AS, Ardito T, Thulin G, Ferris S, Macleod MA, Kashgarin M, Siegel NJ. Hsp27 associates with actin and limits injury in energy depleted renal epithelial. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13:2667-2680
32. Basile DP. The endothelial cell in ischemic acute kidney injury: implications for acute and chronic function. *Kidney Int* 2007;72:151-156
33. Zager RA. Rhabdomyolysis and myohemoglobinuric acute renal failure. *Kidney Int* 1996;49:314-326
34. Vohra S, Eddy A, Levin AV, Taylor G, Laxer RM. Tubulointerstitial nephritis and uveitis in children and adolescents. *Pediatr Nephrol* 1999;13:426-432
35. Poyrazoğlu H. Akut böbrek Yetmezliği. *Türkiye Klinikleri J Pediatr-Special Topics*. 2004;2(6):600-7
36. Kumar G and Vasudevan A. Management of Acute Kidney Injury. *Indian J Pediatr* 2012;79:1069-1075
37. Devarajan P. Emerging biomarkers of AKI. *Contrib Nephrol* 2007;156:203-312
38. Andreoli SP. Management of Acute Renal Failure. In *Pediatric Nephrology* (eds by Barratt TM, Avner EB and Harman WE). Lippincott Williams & Wilkins. (1998) pp. 1119-1133.
39. Feld LG, Cachero S and Springale JE. Fluid Need in Acute Renal Failure. *Pediatr Clin North Am* (1990) 37:337-350.
40. Lameire N and Vanholder R. New Perspectives for prevention & treatment of acute renal failure. *Curr Opin Anaesth* (2000) 13:105-112.
41. Andreoli SP. Acute renal failure. *Curr Opin Pediatr* (2002) 14(2):183-188.
42. Hobson CE, Yavas S, Segal MS, et al. Acute kidney injury is associated with increased long-term mortality after cardiothoracic surgery. *Circulation* 2009; 119: 2444-53.
43. Murugan R, Kellum JA. Acute kidney injury: what's the prognosis? *Nat Rev Nephrol* 2011; 7: 209-17.