DERLEME REVIEW

DOI: 10.5336/pediatr.2020-76142

Koryoamniyonit ve Fetal Etkileri

Chorioamnionitis and Its Fetal Effects

Hakan ONGUN[a], Kıymet ÇELİK[a], Nihal OYGÜR[a]

[a]Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Yenidoğan BD, Antalya, TÜRKİYE

ÖZET Koryoamniyonit; koryon, amniyotik sıvı, umbilikal kordon ve fetal membranların 20. gestasyon haftasından sonra oluşan enfeksiyon ve/veya inflamasyondur. Çoğunluğu subklinik olup, plasentanın retrospektif histopatolojik analizi ile tanımlanabilmektedir. Enfeksiyonun en sık gelişme şekli, erken membran rüptürü sonrası bakterilerin alt genital sistemden asendan yolla serviks ve koryodesiduel alan üzerinden koryoamniyonik zarı geçerek, amniyotik sıvıya ve fetüse ulaşmasıdır. Ancak bakteriler, membran rüptüre olmadan da hematojen yolla, periton boşluğundan fallopyan tüplerine geçerek veya invaziv işlemler sırasında inoküle edilerek fetüse ulaşabilir. Fetüse geçiş yolu ise fetal damarlara invaze olarak koryovaskülitis veya amniyotik boşluğa geçerek amniyonit yapan bakterilerin, fetal solunum yolu, gastrointestinal yol, timpanik zar ya da konjonktiva gibi mukoz membranlara ulaşımıdır. En sık etkenlerin Ureaplasma suşları (U. parvum ve U. urealyticum) ve genital mikoplazmalar (Mycoplasma hominis) olduğu bilinmektedir; ancak tanımlanan bir mikroorganizma olmadan da gerçekleşebilir. Fetal inflamatuar yanıt sendromu, koryoamniyonit nedeni ile fetal immün sistemin sistemik aktivasyonu ve buna bağlı fetal organların çoğunda ortaya çıkan inflamasyon/enfeksiyon bulgularının toplamıdır. Fetal plazma, interlökin-6 düzey yüksekliği (>11 pg/mL) ve histolojik olarak koryoamniyonit/funizit saptanması bulgularından en az birinin mevcut olması ile tanımlanabilmektedir. Fetal inflamatuar yanıt sendromu, fetüsün beyin, akciğer, böbrek ve kalbine olumsuz etkileriyle çoklu organ harabiyetine sebep olmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Koryoamniyonit; fetal inflamatuar yanıt

ABSTRACT Chorioamnionitis is characterized by infection and/or inflammation of the chorion, amniotic fluid, umbilicus and the fetal membranes occuring after the 20th week of gestation. A large proportion of cases are subclinical and not diagnosed until retrospective analysis of the placenta. The most widely accepted route is, ascending of microorganisms from the maternal lower genital tract into the choriodecidual space and crossing the chorioamnionic membrane, thereby reaching the amniotic fluid and fetus, after rupture of membranes. However microorganisms can also reach the amniotic fluid without rupture. The routes to the fetus may be the migration of organisms from the maternal bloodstream across the placenta, anterograde infection from peritoneum via the fallopian tubes, iatrogenic inoculation during invasive procedures. For fetal involvement, bacterias invade the fetal vessels (choriovasculitis) or cross the amnion (amnionitis) into the amniotic cavity, reach the fetus through the respiratory or gastrointestinal tract, or through the mucous membranes (tympanic or conjunctiva). Ureaplasma species (U. parvum, U. urealyticum) and genital mycoplasmas (Mycoplasma hominis) are the most common microorganisms isolated from the amniotic fluid however, it may also occur in the absence of demonstrable microorganisms. The fetal inflammatory response syndrome is a condition characterized by systemic activation of the fetal innate immune system and multiple organ dysfunction due to infection/inflammation. It can be diagnosed with the detection of at least one of the findings of high interleukin-6 concentrations (>11 pg/mL) in fetal plasma and the histological chorioamnionitis/funisitis. Fetal inflammatory response syndrome results in multiorgan disfunction with its negative effects on fetal brain, lung, kidneys and heart.

Keywords: Chorioamnionitis; fetal inflammatory response

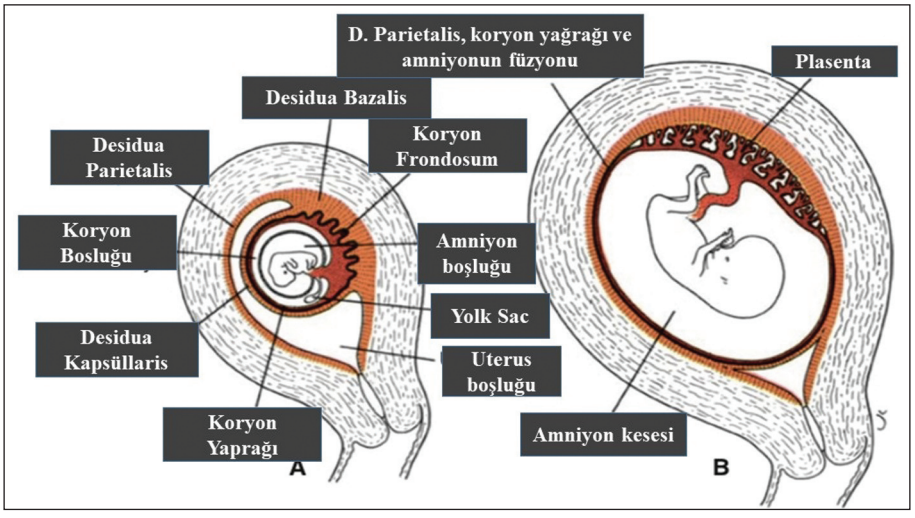
Koryoamniyonit, gebelik sırasında amniyotik sıvı, umbilikal kordon ve fetal membranların enfeksiyonu ve/veya inflamasyonunu içermekte ve anne açısından endometrit, pelvik tromboflebitis, pelvik apse, postpartum kanama, fetüs açısından fetal inflamatuar yanıt sendromu [fetal inflammatory response syndrome (FIRS)], doğan bebek için erken sepsis, konjenital pnömoni, perinatal ölüm, prematüre retinopatisi, bronkopulmoner displazi [bronchopulmonary dysplasia (BPD)], intraventriküler kanama (İVK), nekrotizan enterokolit [necrotizing enterocolitis (NEC)], serebral palsi [cerebral palsy (CP)] gibi

Correspondence: Hakan ONGUN
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Yenidoğan BD, Antalya, TÜRKİYE/TURKEY
E-mail: hongun88@hotmail.com

Peer review under responsibility of Turkiye Klinikleri Journal of Pediatrics.

Received: 07 May 2020 ***Received in revised form:*** 12 Jun 2020 ***Accepted:*** 15 Jun 2020 ***Available online:*** 17 Sep 2020

2146-8990 / Copyright © 2020 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).



ŞEKİL 1: Kordon, membran, amniyon, koryon kesesinin büyüyerek koryon ile füzyon yapması.[4] *(Şekil ilgili yayınevinin izniyle kullanılmıştır).*

yüksek mortalite ve morbiditeye sebep olmaktadır. Koryoamniyonit, enfeksiyonu ifade eden bir terim olmakla birlikte saptanabilen bir mikroorganizma olmadan da gelişebilir (steril inflamasyon).[1-3]

Bu çalışmanın amacı, yenidoğanların takip ve tedavisini yapan pediatristlere, koryoamniyonitin oluşumunu, tanımlamasını ve intrauterin hayatta fetüse yapabileceği olumsuz etkileri inceleyen bir kaynak sunmaktır.

AMNİYON VE KORYONUN FÜZYONU

Amniyon kesesi, gestasyonun 8. haftasında oluşmaya başlamakta ve embriyoyu içine almaktadır. Kesenin içinde amniyon sıvısı mevcuttur. Fetüs büyüdükçe ve amniyon sıvısı arttıkça, kese büyümekte ve koryon ile temas ederek koryoamniyonu oluşturmaktadır (10-12. hafta). Bu dönemde, amniyotik kesenin en iç tabakası amniyon sıvısı, en dış tabakası koryon ile temas hâline geçmektedir. Koryoamniyonitin, koryon ve amniyonun füzyon yaptığı 11. haftadan önce gerçekleşmesi mümkün değildir; ayrıca plasental membranların alt uterus segmenti ile füzyonu öncesi de (19. hafta) nadiren gelişmektedir (Şekil 1).[4]

Bu nedenle koryoamniyonit, genel olarak fetal membranların 20. gestasyon haftasından sonra oluşan enfeksiyon veya inflamasyon olarak tanımlanmaktadır.[3,5]

KORYOAMNİYONİTİN TANIMI

Koryoamniyonit, konu ile ilgili otoriteler tarafından farklı tanımlanmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü tanımı, "amniyotik kese ve membranların enfeksiyonu", Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Koleji ise "amniyotik sıvı, plasenta, fetüs, amniyotik membranlar veya desiduanın enfeksiyon ve inflamasyonu" olarak belirtmektedirler. Daha önceleri, nedeni bilinmeyen ≥38 °C maternal ateşe eşlik eden maternal taşikardi, fetal taşikardi, uterus duyarlılığı, maternal lökositoz ve/veya kötü kokulu amniyotik sıvı bulgularından en az birinin bulunması olarak kabul edilen tanı kriterleri, "intrauterin enfeksiyon veya inflamasyon veya her ikisi-Triple I" başlığı ile 2017 yılında Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Koleji tarafından yenilenerek yayımlanmıştır.[1] Bu kriterlere göre maternal ateş varlığı tek başına tanım için yeterli görülmemekte ve intrapartum evrede tek ölçümde ateşin ≥39 °C saptanması ya da 30 dk arayla ölçülen 2 değerde ateşin 38-38,9 °C arasında sebat etmesi "izole maternal ateş" olarak kabul edilmektedir (Tablo 1).[2,6-11]

SUBKLİNİK YA DA HİSTOLOJİK KORYOAMNİYONİTİN TANIMI

Koryoamniyonitlerin çoğunluğu subklinik olup, plasentanın retrospektif analizi ile tanımlanabilmektedir. Histolojik koryoamniyonit, maternal semptom

TABLO 1: Koryoamniyonitin (Triple I) tanı kriterleri.

İzole maternal ateş
Ateşin ≥39 °C saptanması ya da 30 dk arayla ölçülen 2 değerde ateşin 38-38,9 °C arasında devam etmesi
Şüpheli tanı
Maternal ateşe ek olarak aşağıdakilerden en az birinin varlığı
⇒ Fetal taşikardi (fetal kalp atımının en az 10 dk süreyle >160/dk olması)
⇒ Maternal beyaz küre sayısının steroid kullanmaksızın >15.000/mm^3 olması
⇒ Muayene sırasında servikal kanalda pürülan akıntı saptanması
Kesin tanı
Yukarıdakilere ek olarak aşağıdaki bulguların saptanması
⇒ Amniyosentezle alınan sıvı örneğinde gram boyama ile bakteri saptanması
⇒ Amniyotik sıvı kültüründe pozitiflik veya sıvıda kan olmaksızın bol lökosit ve düşük glikoz tespit edilmesi
⇒ Doğum sonrası yapılan histopatolojik incelemede plasenta, fetal membranlar veya kordon damarlarında enfeksiyon, inflamasyon saptanması
⇒ Amniyon sıvısında IL-6 yüksekliği

IL: İnterlökin.

olmaksızın plasentanın intervillöz alanının üzerindeki subkoryonik fibrin içinde diffüz olarak band nötrofillerin, lenfositlerin ve makrofajların görülmesi anlamına gelmektedir (koryon, amniyon ya da plasentanın yani desiduanın inflamasyonu). Görülme sıklığı, gestasyon yaşı ile ters orantılıdır. Prematüre doğumların yaklaşık %50'sinde görülmekte, en yüksek görülme oranı ise erken membran rüptürü (EMR)ne bağlı ya da spontan doğan pretermlerde saptanmaktadır. Komplike olmamış full-term gebeliklerde de plasental inflamasyon olabildiği tanımlanmıştır. Histolojik koryoamniyonitin tanısında altın standart, plasentanın mikroskobik incelemesinde amniyonit bulgularının olması ve etkenin saptanması olarak kabul edilmektedir; ancak bu tetkikler doğum sonrası retrospektif olarak yapıldığı için, gebelik süresinde tedavi verilmesi açısından yararı olmamakta, çoğu gebeye antibiyotik başlandığından etken de üretilememektedir. Ayrıca üretilen etken, inflamasyon oluşturmayan normal flora da olabileceği için amniyonit bulguları olmadan sadece bakteri görülmesi de yetmemektedir. Yapılan tetkiklerde, membranlarda inflamasyon olmaksızın bakteri görülebildiği gibi bakteri olmaksızın da inflamasyon izlenebilir. Histolojik koryoamniyonit saptanan plasentaların ancak %30'una maternal klinik bulguların eşlik ettiği bildirilmektedir. Yapılan çalışmalar, maternal lökositoz ve C-reaktif protein (CRP)in tanıda düşük sensitivitesinin olduğunu da göstermektedir. Bu nedenle şimdilik genel görüş, bakteri görülemese bile histolojik koryoamniyonit saptanmasının, membranın enfekte olduğunun kabul edilmesi anlamına geldiği şeklindedir.[12-21]

PATOJEN BAKTERİLERİN GELİŞ YOLU

Koryoamniyon, normalde fetüs için major fiziksel ve immünolojik bariyer görevi yapar ve bakteri varlığında mikrobiyal invazyonu önlemek üzere "toll-like" reseptör (TLR)lerin ekspresyonunu, doğal antimikrobiyal peptidlerin sekresyonunu sağlar. Enfeksiyonun en sık gelişme şekli, EMR sonrası bakterilerin, alt genital sistemden (olguların 1/3'ü) asendan yolla serviks ve koryodesiduel alan üzerinden koryoamniyonik zarı geçerek, amniyotik sıvıya ve fetüse ulaşmasıdır. Ancak bakteriler, membran rüptüre olmadan da hematojen yolla, periton boşluğundan fallopyan tüplerine geçerek veya invaziv işlemler sırasında inoküle edilerek fetüse ulaşabilir. Fetüse geçiş ise fetal damarlara invaze olarak koryovaskülitis veya amniyotik boşluk üzerinden amniyonit yapan bakterilerin fetal solunum yolu, gastrointestinal yol, timpanik zar ya da konjonktiva gibi mukoz membranlarla fetüse ulaşma ile oluşur (Tablo 2).[9,22]

BAKTERİ SAPTANANLARDA ETKENLER

En sık etkenlerin *Ureaplasma* suşları (*U. parvum ve U. urealyticum*) ve genital mikoplazmalar (*Mycop-*

TABLO 2: Bakterilerin geliş yolları.

Maternal geliş yolları
1) Erken membran rüptürü sonrası alt genitalden asendan yol
2) Hematojen yol
3) Amniyosentez, umbilikal kordondan fetal kanı alınırken, fetoskop veya serklaj sırasında dışarıdan inokülasyon
4) Uterus kontraksiyonlarıyla yaratılan negatif basınçla peritoneal boşluktan fallopyan tüpler aracılığı ile retrograt olarak
Fetal geliş yolları
1) Solunum ve gastrointestinal yol
2) Timpanik zar
3) Konjonktiva

lasma hominis) olduğu bilinmektedir. *Ureaplasma* seksüel olarak aktif kadınların %40-80'inde vajina ve serviks mukoza yüzeyinden izole edilmiştir. Ancak *Ureaplasma* ile enfekte gebelerin çoğu asemptomatiktir ve tanımlama plasenta ile membranların retrospektif analiziyle yapılabilmektedir. Ayrıca EMR nedeni ile asendan invaziv enfeksiyon etkenleri için antibiyotik verilen gebelerde tedavi zamanlaması *Ureaplasma* için çok geç olmaktadır. Morency ve ark., 2. trimesterde (inflamasyon ve maternal-fetal hasar oluşmadan önce) makrolid ya da klindamisin uygulanan gebelerde preterm doğum oranının düşük olduğunu bildirmiş olsalar da tedavi için rutin bir uygulama önerisi henüz yoktur.[23] Amniyon kavitesi, normalde steril kabul edilmekle birlikte son yıllarda plasentanın kendine özgü florası olduğu da artık bilinmekte ve bu vajinal/servikal mikrobiyal floranın değişerek patolojik bakterinin ortaya çıkabileceği görüşü de ağırlık kazanmaktadır.[24-28]

İNFLAMASYON NASIL OLUYOR?

MATERNAL EVRE

Öncelikle, mevcut vajinal ve servikal mikrobiyal flora değişmekte veya patolojik bakteriler farklı yollardan buraya ulaşmakta, koryon ve membranlar arasından, uterusun alt polüne ilerlemektedir. Bakteriler ve ürünleri, TLR'ler gibi patern tanıma reseptör [pattern recognition receptor (PRR)]ler tarafından algılanmaktadır. Daha sonra bakteriler fetal damarlara invaze olmakta (koryovaskülitis) veya amniyotik boşluğa geçmekte (amniyonit) ve inflamatuar mediyatörler (prostoglandinler ve reaktif oksijen radikalleri), matriks metalloproteinaz [matrix metalloproteinase (MMP)] gibi değişik proteazları uyarmaktadırlar.

FETAL EVRE

İster direkt patolojik bakterilerin (enfektif) isterse bakteri ürünlerinin (inflamatuar) uyarıları ile artan inflamatuar mediyatörler ve proteazların oluşturduğu funizit sonucu FIRS gelişmektedir. Fetal kortizol seviyesi yükselmekte ve bakteriler ve/veya onların endotoksinlerine yanıt olarak interlökin (IL)-1, IL-6, IL-8, tümör nekrozis faktör-α (TNF-α), MMP gibi sitokin/kemokin artışı, lökosit adezyon moleküllerinin upregülasyonu ile fetal sellüler ve humoral immün aktivasyonu ortaya çıkmaktadır.[9,24,29-32]

KORYOAMNİYONİTTE HİSTOLOJİK EVRELEME

MATERNAL İNFLAMATUAR EVRE

Mikrobiyal ya da mikrobiyal olmayan hem maternal hem de fetal inflamatuar yanıt nötrofiller tarafından oluşturulmaktadır. Normalde maternal nötrofiller dolaşımda intervillöz alandadır. Bakteriyel kemotaktik faktörlerin, kemokinlerin ve aktive olmuş kompleman komponentlerinin etkisiyle maternal nötrofiller, intervillöz alandan subkoryonik bölgeye (akut subkoryonit) ya da plasental membranların koryo-desidual birleşim yerine (akut koryonit) geçiş yapmaktadırlar. Nötrofiller, daha sonra koryon seviyesinde maternal-fetal bariyeri geçerek koryoamniyonun bağ dokusuna ulaşıp koryoamniyoniti oluşturmaktadırlar**.** Nötrofiller, enfekte membranlara göç ettikten sonra bakterisidal fonksiyonlar ve fagositoz artmakta, sitokinler ve defensinler salınmakta ve hücre ölümü sonucu bu mikroorganizmalar nötrofiller tarafından fagosite edilmektedirler (fetüse geçişi önlemek amacıyla). Dejenere olmuş nötrofiller ve diğer hücre artıkları da makrofajlar tarafından yok edilmektedirler.[33-35]

Maternal İnflamatuar Evre İçin Histolojik Evreleme

Evre 1: Erken akut subkoryonit/koryonit.

Evre 2: Akut koryoamniyonit.

Evre 3: Konsantrik periflebit/nekrotizan funizit.

FETAL İNFLAMATUAR EVRE

Fetal inflamatuar evre, koryonun ven ve arterlerindeki musküler tabakada (vaskülitis) ya da umbilikal kordonda (funizit) histolojik olarak nötrofillerin saptanması anlamına gelmektedir. Küçük preterm bebeklerin plasentalarında daha çok koryonik damarlarda, büyüklerde daha çok umbilikal kordonda tutulum görülmektedir. Ayrıca histolojik çalışmalar, kordonun plasentaya bağlanan tarafında nötrofillerin fetal tarafından daha önce yoğunlaştığını göstermektedir. Nötrofiller, desiduada maternal, koryonik mem-

branlarda fetal ve maternal orijinli yani karma, amniyon sıvısında fetal orijinlidir. Funizit varlığında, vasküler endotelyal hücrelerde, hücre içi adezyon molekülü-1 [intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1)], lökosit-endotelyal hücre yapışma molekülü 2 (E-selektin), vasküler hücre adezyon molekülü-1 [vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1)] gibi lökosit adezyon molekülleri de harekete geçmektedirler.[33,36-38]

Fetal İnflamatuar Evre İçin Histolojik Evreleme

Evre 1: Nötrofillerin koryonik damarlarda (koryonik vaskülitis) ve/veya umbilikal ven duvarında (umbilikal plebit) saptanması.

Evre 2: Nötrofillerin umbilikal damarlarda (umbilikal arterit), düşük miktarda Wharton jelinde saptanması.

Evre 3: Nötrofillerin Wharton jelinde belirgin saptanması.

Koryoamniyonitteki nötrofillerin çoğunluğu maternal orijinlidir. Buna karşılık umbilikal kordon ve koryonik damarlardaki nötrofiller, ağırlıklı olarak fetal dolaşımdan migrasyonla buraya gelen fetal orijinli nötrofillerdir. Ayrıca intraamniyotik inflamasyonda, amniyon sıvısı içindeki nötrofiller de fetal orijinlidir. Umbilikal venden başlayan damar inflamasyonu (flebit), umbilikal artere (arterit) ve devamında Wharton jeline ulaşır. IL-8 mRNA (nötrofil kemokininin prototipi) ekspresyonu, umbilikal vende arterden çok daha yüksek bulunmuştur. Bu bulgu, önce venin sonra arterin tutulduğuna işaret etmektedir.

FETAL ETKİLER VE FETAL İNFLAMATUAR YANIT SENDROMU

Bilgilerimiz, T hücrelerinin sitokin yapımı ve fonksiyonu açısından 2 grup olduğu yönündedir. Th1 hücreleri mikrobiyal enfeksiyonlara yanıt olarak inflamatuar sitokin olan interferon-γ sekrete ederken, Th2 hücreleri parazitlerle ve alerjik reaksiyonlarla ilgili IL-4 ve IL-13 sekrete etmektedirler. Yenidoğan immünitesi minimal Th1 fonksiyonuna sahiptir. Buna rağmen enfeksiyon durumunda yenidoğanlar güçlü inflamatuar immün yanıt oluşturabilmektedirler. Çalışmalar, TLR'lerin aktivasyonu sonucu kordon kanında saptanan sitokin yanıtının erişkin kanında saptanandan çok daha yüksek olduğunu göstermektedir. Ayrıca fetüsün bu yanıtı, subklinik enfeksiyon veya inflamasyonda da gösterdiğini saptayan çalışmalar vardır. FIRS, IL-8, makrofaj inflamatuar protein-1b ve kemokin ligandı-5 (RANTES) gibi kemokinlerin, adezyon moleküllerinin (ICAM-1, ICAM-3 ve E-selektin), MMP-1 ve MMP-9'un, vasküler endotelyal büyüme faktörü gibi anjiyojenik faktörlerin, CRP gibi akut faz proteinlerinin fazla yapımı ile oluşan bir tablodur. Bunların artmış saptanması, fetüsün kompleks bir immün yanıt kaskadını başlatabildiğini göstermektedir. Bu nedenle FIRS, koryoamniyonit nedeni ile fetal immün sistemin sistemik aktivasyonu ve buna bağlı fetal organların çoğunda ortaya çıkan inflamasyon/enfeksiyon bulgularının toplamı olarak kabul edilmektedir.[39-41]

FETAL İNFLAMATUAR YANIT SENDROMU GELİŞİMİ

Bakterilerin, bozulmamış koryoamniyotik membranları geçebildiği, deneysel ve klinik olarak gösterilmiştir. Bu nedenle bakteriler ya plasentadan direkt olarak plasental bariyeri geçip fetüste kolonize olmakta ya da maternal taraftaki bakterilerin endotoksinleri, plasentada inflamatuar yolların aktive olmasını sağlamakta ve salınan değişik proinflamatuar biyobelirteçler (sitokinler, interlökinler vs.) plasentadan geçerek fetüste inflamasyonu tetiklemektedirler.[42]

FIRS'nin gelişebilmesi için funizit olarak adlandırılan umbilikal kordon tutulumunun olması gereklidir. Funizit ise fetal vaskülitis ve Wharton jelinde nötrofil infiltrasyonu anlamına gelmektedir. Fetal immünitenin, mikroorganizmaların yüzeyine bağlanan akut faz proteinleri ve mannan bağlayıcı lektin olarak bilinen PRR'ler aracılığıyla mikroorganizmaları tanıma ve proliferasyonlarını önleme kapasitesi mevcuttur. Ayrıca fetüsün, transmembran PRR'leri olarak bilinen lektinler, TLR'ler ve Nod1, Nod2, MDA-5 olarak bilinen intrasellüler PRR'lerle de intrasellüler patojenleri (virüsler) tanıyabilme kapasitesi vardır. Bu tanıma, fetal kortizol artımı ve sitokinlerin, kemokinlerin (IL-1, IL-6, IL-8, TNF-α, MMP) lökosit adezyon moleküllerinin (ICAM1, E-Selectin, VCAM-1) salınımı ile seyreden sellüler ve humoral immün aktivasyon tablosu ile sonuçlanmaktadır.[30,42-44]

FETAL İNFLAMATUAR YANIT SENDROMUNUN TANIMLANMASI

Funizit ve koryonik vaskülitisin temel bulgular olduğu FIRS, ilk defa preterm-EMR'ye bağlı erken doğan bebeklerdeki kordosentez sırasında alınan kordon plazmasında IL-6 seviyesinin yüksek bulunmasıyla tanımlanmıştır. Umbilikal kordon kanında CRP yüksekliğinin ya da amniyon sıvısında artmış nötrofil sayısının saptanması da (amniyotik sıvıdaki nötrofiller fetüs orijinli) FIRS tanımında destekleyici bulunmuştur.[45-48]

FIRS, erişkinlerdeki sistemik inflamatuar yanıt sendromu [systemic inflammatory response syndrome (SIRS)]nun fetal karşılığı olarak kabul edilmekte, ancak SIRS tanımlama kriterlerinden ayrı kriterlerle tanımlanmaktadır. FIRS;

1) Fetal plazma IL-6 konsantrasyonun yüksek olması (IL-6>11 pg/mL),

2) Histolojik olarak koryoamniyonit/funizit saptanması bulgularından en az birinin mevcut olması ile tanımlanabilmektedir.[30,49] Ayrıca Mikołajczyk ve ark., son çalışmalarında, servikovajinal sürüntüden baktıkları IL-6 değerinin >26,8 pg/mL üzeri saptanmasının FIRS tanımında fetal plazma değerinden daha duyarlı olduğunu raporlamışlardır.[48]

FIRS'nin kesin prenatal tanısı, amniyosentez, kordosentez gibi invaziv yöntemlerle konabildiği için son yıllarda ultrasonografik metotlar aracılığıyla noninvaziv tanımlamalar üzerinde çalışılmaktadır.

Ultrasonografik olarak FIRS tanımlamasında yardımcı bulgular:

1) Kalpte sol ventrikül kompliyansında artma (intrauterin beyin iskemisini önlemek üzere).

Ventriküler relaksasyonda artma (amniyotik kaviteye mikrobiyal invazyon sonucu paradoksal miyokard hareketlerinin olması),

2) Timüs hacminde azalma (timüs apoptozuna bağlı olarak ya da etkilenen organlara lenfosit migrasyonu sonucu kortikomedüller küçülme) (14. haftadan itibaren saptanabilir.),

3) Dalakta splenik vende pulsatil akım paterni (inflamasyon nedeni ile fetal venöz sistemdeki damarların kompliyansındaki değişikliklere bağlı olarak ana portal vende de değişikliklerin saptanması),

4) Adrenal bezde büyüme (fetal adrenal bezde hormon yapımının artması sonucu),

5) Oligohidramniyos (konağın, mikroorganizmaya karşı oluşan inflamatuar yanıtına bağlı olarak kanın böbreklerden diğer organlara redistribüsyonu sonucu).

Bu nedenle intakt membranlı preterm doğum için ve preterm-EMR olup, preterm doğum eylemi için gelen gebelerde başta timüs olmak üzere etkilenmesi beklenen organların ultrasonografi ile taranmasının FIRS tanısında destekleyici olabileceği bildirilmektedir.[50,51]

FETAL İNFLAMATUAR YANIT SENDROMUNDA ÖLÜ DOĞUM VE PRETERM DOĞUM

ÖLÜ DOĞUM

Plasental inflamasyon ile perinatal ölüm arasında kuvvetli bir ilişki saptanmıştır. Ölü doğumlarda fetal inflamasyon, maternal inflamasyona kıyasla çok daha düşük bulunmuştur. Bu durum 2 şekilde açıklanmaktadır: 1) Fetal enfeksiyon oluşmakta ancak fetüs fetal inflamatuar yanıtı oluşturamamakta (konağın yanıtı yetersizdir), preterm doğumu başlatamamakta ve ölmektedir. 2) Plasental membranların inflamasyonu fetal ölüm sonrası başlamaktadır, yani tetiği çeken fetal ölümdür. Hangisinin doğru olduğu henüz bilinmemektedir.[30,52]

PRETERM DOĞUM

Enfeksiyon ve preterm doğum ilişkisinin, maternal konakta bakteri endo ve ekzotoksinlerinin lökosit yüzeyindeki TLR'ler ve epiteliyal trofoblast hücreler tarafından algılanmasıyla başladığı düşünülmektedir. Bu algılama, desidua ve fetal membranlarda IL-6 gibi proinflamatuar sitokinlerin yapımını indüklemekte ve sitokinler inflamatuar kaskadı başlatmaktadırlar. Prostoglandinler, akut faz reaktanları dolaşıma salınmakta, nötrofiller aktive olmakta ve enfeksiyon alanına migrasyon yaparak MMP ve regülatörlerinin

salınımını sağlamaktadırlar. Prostoglandinler, uterus kontraksiyonlarını stimüle etmekte, MMP'ler ise servikal bölgede yumuşama ve amniyotik membranlarda preterm rüptüre sebep olmaktadırlar. Ancak koryoamniyonite bağlı preterm doğumların bir kısmına EMR eşlik etmemekte, bu pretermler spontan doğmaktadırlar. Koryoamniyonite bağlı preterm doğum, prematüre-EMR olanlarda %20, olmayanlarda %10 oranında saptanmıştır. Preterm doğumu tetikleyen en sık etkenin *Ureaplasma*'lar olduğu bilinmektedir.[48,53-57]

FETAL İNFLAMATUAR YANIT SENDROMUNDA ORGAN TUTULUMLARI

FIRS, fetal beyin, akciğer, böbrek, kalp, gastrointestinal sistem ve adrenal beze olumsuz etkileriyle fetal yaşamı kısaltan çoklu organ harabiyetidir.

FETAL AKCİĞER

Amniyotik sıvının, fetal solunum hareketleriyle solunum yollarının distal kısımlarına ve alveole kadar inebildiği bilinmektedir. İntraamniyotik enfeksiyonu saptanan fetüslerin doğumdan hemen sonra alınan trakeobronşiyal sıvılarında, bol lökosit, bakteri (özellikle *U. urealyticum*) ve yüksek düzeyde IL-1B, tromboksan B2, lökotrien B4 saptanmış, bu bebeklerin postnatal takiplerinde daha az respiratuar distres sendromu ve daha çok BPD oldukları görülmüştür. Deneysel modellerde IL-1α'nın intraamniyotik enjeksiyonu sonucu fetal akciğerde, surfaktan proteinleri A ve B'nin, ayrıca surfaktan lipidlerinin ekspresyonunu artırdığı gösterilmiştir. Sonuç olarak mikrobiyal ürünler ve intraamniyotik inflamasyon, fetal akciğer matürasyonunu hızlandırmakta ve preterm doğuma hazırlık yapmaktadır. Ancak inflamatuar mediyatörlere uzun süre maruz kalmak, akciğer gelişimini bozmakta ve postnatal kronik akciğer hastalığına zemin hazırlamaktadır. İntraamniyotik endotoksin uygulanan ve bakteri inoküle edilen gebe koyunların fetüslerinin bronkoalveoler lavaj sıvılarında mononükleer hücreler, granülositler, akciğer dokularında ise kemokinler, IL-1, IL-6, IL-8, mRNA artışının olduğu saptanmış, akciğerlerinde hücre proliferasyonunun azaldığı ve hücrelerde apoptozun hızlandığı gösterilmiştir.[58-63]

FETAL BEYİN

Klinik ve histolojik koryoamniyonitin, CP riskini belirgin olarak artırdığı birçok çalışmada gösterilmiştir. Spontan preterm doğum eylemiyle doğanlarda beyaz cevher hasarının intrauterin enfeksiyon-inflamasyonla ilişkili olduğu da değişik çalışmalarla saptanmış, amniyotik sıvıdaki yüksek sitokin konsantrasyonlarının veya fetal vaskülitisin İVK, beyaz cevher hasarı ve CP ile ilişkili olduğu da raporlanmıştır. Bu pretermlerde CP riskinin yüksek olması, hem aşırı fetal inflamatuar yanıta hem de proinflamatuar sitokinlerin olumsuz etkilerini önleme kapasitelerinin yetersizliğine bağlanmaktadır. Ancak bunun aksini yorumlayan çalışmalar da vardır. Bu çalışmalar, enfeksiyon, oksijenizasyon gibi postnatal olumsuz etkiler eklenmediği sürece, sadece histolojik koryoamniyonit ile doğan pretermlerde İVK, beyaz cevher hasarı ve periventriküler lökomalazi (PVL)nin koryoamniyonit olmaksızın doğanlardan farklı olmadığını ve 18-24 ay değerlendirmelerinde 2 grup arasında nörokognitif fonksiyonlar açısından fark bulunmadığını göstermektedir.[64-67]

FETAL KALP

İntraamniyotik enfeksiyon saptanan fetüslerde, kardiyak disfonksiyon, aritmiye rastlanabilmekte, fetal kalple ilgili Doppler velosimetri intraamniyotik enfeksiyon saptanan fetüslerde sol ventrikül kompliyansının yüksek olduğunu göstermektedir. Bu durum, ventrikülde erken, daha fazla ve hızlı diyastolik dolma ile karakterlidir. Bunun, erişkin SIRS'de olduğu gibi bir kompanzasyon olabileceği, hipotansiyonu önleme ve beynin perfüzyonunu sağlayabilme ile ilgili olduğu düşünülmektedir. Kardiyak kompliyansı değiştiremeyerek "stroke volume" ve kardiyak "output"u sağlayamayanlarda, beynin perfüzyonu yeterli olamayacağı için, PVL gelişme riski yüksektir. Ayrıca fetal inflamasyon/enfeksiyon durumlarında bakteriyel ürünler ve sitokinlerin, miyokardda depresyona sebep olarak fetal ölüme yol açabilme olasılığı da mevcuttur. Fetal enfeksiyon ve inflamasyonun kardiyak gelişimle ilgili gende değişiklikler yaparak morfogenez ve vaskülogenezisi bozduğu ya da kesintiye uğrattığı deneysel olarak gösterilmiştir.[68-71]

FETAL TİMÜS

Ultrasonografik çalışmalar, timüs involusyonu ile fetal enfeksiyon arasında bağlantı olduğunu göstermektedir. Funizitli fetüslerde, amniyotik sıvıda mikrobiyal invazyonu olanlarda, fetal timüs boyutunun gestasyon yaşına uygun persentilin %5'inden düşük olduğu saptanmıştır. Ayrıca timik involusyonun subklinik koryoamniyonitlerde bile saptandığı ve ağırlığının inflamatuar işlemin süreci ile orantılı olduğu gösterilmiştir.[30,50,72,73]

HEMOPOETİK SİSTEM

FIRS, hemopoetik sistemi, nötrofili ve nötrofil/monosit aktivasyonu yaparak etkilemektedir. FIRS'li olguların 2/3'ünde nötrofili, 1/3'ünde nötropeni saptanmış, nötrofili bulunanlarda granülosit koloni uyarıcı faktör de yüksek bulunmuştur. Ayrıca FIRS'li fetüslerin kanında normoblastlar da FIRS olmayanlara kıyasla yüksek bulunmuş, bunun yüksek IL-6 seviyesiyle bağlantılı olabileceği düşünülmüştür.[74-76]

FETAL BÖBREKLER

Umbilikal kordonda plazma IL-6 seviyesi, amniyotik sıvıda proinflamatuar sitokinleri yüksek olanlar, histolojik koryoamniyonit saptananlarda EMR ve oligohidramniyos daha sık bulunmuştur. Benzer şekilde amniyotik sıvı indeksi <5 cm olanlarda kordosentezle fetal bakteriyemi daha fazla saptanmıştır. Amniyotik sıvının antimikrobiyal özellikleri göz önüne alındığında oligohidramniyosun, konağın immünitesini olumsuz etkileyeceği düşünülmektedir.[30,77]

FETAL GASTROİNTESTİNAL SİSTEM

İntraamniyotik inflamasyon varlığında bakteri toksinleri veya inflamatuar mediyatörlerin, fetal yutma hareketleriyle gastrointestinal sisteme alınarak, bağırsak gelişimini ve mikrobiyotasını bozduğu düşünülmekle birlikte, deneysel çalışmalar bu etkinin fonksiyonu bozacak kadar önemli olmadığını göstermiştir. NEC, bağırsakta iskemi ve inflamasyon kombinasyonu ile seyreden bir tablodur. Oluşumunda postnatal gerçekleşen olumsuz etkiler bilinmektedir, ancak fetal bağırsakta koryoamniyonite bağlı bir proinflamatuar işlemin antenatal evrede oluşup oluşmadığı net değildir. Meta-analiz çalışmaları, histolojik koryoamniyonit olup, fetal tutulum saptanan pretermlerde NEC oluşumunun 3 kat fazla olduğunu göstermektedir; fakat bu çalışmalar, ağırlıklı olarak istatistiki verilere dayanmaktadır.[78-80]

DERİ

Koryoamniyonitsiz fetüslerin, epidermal keratinositlerinde hem TLR-2 hem de TLR-4 ekspresyonu mevcutken, koryoamniyonitli fetüslerde TLR-2 ekspresyonunun arttığı ancak TLR-4 de artış olmadığı saptanmıştır. Bu fetüslerde, TLR-2 artışına bağlı dermatit de görülebileceği düşünülmektedir.[30,81]

ADRENAL BEZ

FIRS'ye bağlı stresin, fetüste kortizol seviyesini yükselttiği ve bu artışın fetal plazma IL-6 artışı ile korelasyon gösterdiği bilinmektedir. Maternal kortizol seviyesi ile karşılaştırıldığı zaman bu artışın sadece fetüste olduğu da saptanmıştır.[82]

SONUÇ

Koryoamniyonit, koryon, amniyotik sıvı, umbilikal kordon ve fetal membranların 20. gestasyon haftasından sonra oluşan enfeksiyon ve/veya inflamasyondur. Çoğunluğu subklinik olup, plasentanın retrospektif histopatolojik analizi ile tanımlanabilmektedir. FIRS ise ya bakterilerin direkt olarak plasental bariyeri geçip fetüste kolonize olmasıyla ya da maternal taraftaki bakteri endotoksinlerinin oluşturduğu proinflamatuar biyobelirteçlerin plasentadan geçerek fetüste inflamasyonu tetiklemesiyle oluşmaktadır. FIRS, fetüste akciğer, kalp, böbrekler, beyin, timüs, gastrointestinal sistemi tutarak çoklu organ harabiyeti yaratmakta, postnatal mortalite ve morbiditeyi artırmaktadır. Bu nedenle, maternal koryoamniyonit tanısı ile doğan bebeklerin, intrauterin olumsuz etkilenmeler açısından dikkatle takip edimeleri gereklidir.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma

ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin, çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: *Hakan Ongun, Kıymet Çelik, Nihal Oygür;* ***Tasarım:*** *Hakan Ongun, Nihal Oygür;* ***Denetleme/Danışmanlık:*** *Nihal Oygür, Hakan Ongun;* ***Veri Toplama ve/veya İşleme:*** *Hakan Ongun, Kıymet Çelik, Nihal Oygür;* ***Analiz ve/veya Yorum:*** *Hakan Ongun, Kıymet Çelik, Nihal Oygür;* ***Kaynak Taraması:*** *Hakan Ongun, Nihal Oygür;* ***Makalenin Yazımı:*** *Hakan Ongun, Nihal Oygür, Kıymet Çelik;* ***Eleştirel İnceleme:*** *Nihal Oygür, Hakan Ongun, Kıymet Çelik.*

KAYNAKLAR

1. Peng CC, Chang JH, Lin HY, Cheng PJ, Su BH. Intrauterine inflammation, infection, or both (Triple I): a new concept for chorioamnionitis. Pediatr Neonatol. 2018;59(3):231-37. [Crossref] [PubMed]
2. Romero R, Chaemsaithong P, Korzeniewski SJ, Tarca AL, Bhatti G, Xu Z, et al. Clinical chorioamnionitis at term II: the intra-amniotic inflammatory response. J Perinat Med. 2016;44(1):5-22.
3. Romero R, Miranda J, Chaemsaithong P, Chaiworapongsa T, Kusanovic JP, Dong Z, et al. Sterile and microbial-associated intra-amniotic inflammation in preterm prelabor rupture of membranes. J Matern Fetal Neonatal Med. 2015;28(12):1394-409. [Crossref] [PubMed] [PMC]
4. Gupta T, Singh S, Gupta S, Gupta N. Normal implantation, placentation, and fetal development. In: Mehta S, Gupta B, eds. Recurrent Pregnancy Loss. 1st ed. Singapore: Springer; 2018. p.13-40. Online ISBN: 978-981-10-7338-0 [Crossref]
5. Sweeney EL, Dando SJ, Kallapur SG, Knox CL. The human Ureaplasma species as cusative agents of chorioamnionitis. Clin Microbiol Rev. 2017;30(1):349-79. [Crossref] [PubMed] [PMC]
6. Higgins RD, Saade G, Polin RA, Grobman WA, Buhimschi IA, Watterberg K, et al. Evaluation and management of women and newborns with a maternal diagnosis of chorioamnionitis: summary of a workshop. Obstet Gynecol. 2016;127(3):426-36. [Crossref] [PubMed] [PMC]
7. Randis TM, Polin RA, Saade G. Chorioamnionitis: time for a new approach. Curr Opin Pediatr. 2017;29(2):159-64. [Crossref] [PubMed]
8. Greenberg MB, Anderson BL, Schulkin J, Norton ME, Aziz N. A first look at chorioamnionitis management practice variation among US obstetricians. Infect Dis Obstet Gynecol. 2012;2012: 628362. [Crossref] [PubMed] [PMC]
9. Kim CJ, Romero R, Chaemsaithong P, Chaiyasit N, Yoon BH, Kim YM. Acute chorioamnionitis and funisitis: definition, pathologic features, and clinical significance. Am J Obstet Gynecol. 2015;213(4 Suppl):S29-52. [Crossref] [PubMed] [PMC]
10. Kachikis A, Eckert LO, Walker C, Bardají A, Varricchio F, Lipkind HS, et al; Brighton Collaboration Chorioamnionitis Working Group. Chorioamnionitis: case definition & guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. Vaccine. 2019; 37(52):7610-22. [Crossref] [PubMed] [PMC]
11. Smith MM, Daifotis HA, DeNoble AE, Dotters-Katz SK. Using the new definition of intraamniotic infection-is there morbidity among the women left out? J Matern Fetal Neonatal Med. 2020:1-5. [Crossref] [PubMed]
12. Villar J, Papageorghiou AT, Knight HE, Gravett MG, Iams J, Waller SA, et al. The preterm birth syndrome: a prototype phenotypic classification. Am J Obstet Gynecol. 2012;206(2):119-23. [Crossref] [PubMed]
13. Newton ER. Preterm labor, preterm premature rupture of membranes, and chorioamnionitis. Clin Perinatol. 2005;32(3):571-600. [Crossref] [PubMed]
14. Lee SM, Lee KA, Kim SM, Park CW, Yoon BH. The risk of intra-amniotic infection, inflammation and histologic chorioamnionitis in term pregnant women with intact membranes and labor. Placenta. 2011;32(7):516-21. [Crossref] [PubMed]
15. Menon R, Taylor RN, Fortunato SJ. Chorioamnionitis--a complex pathophysiologic syndrome. Placenta. 2010;31(2):113-20. [Crossref] [PubMed]
16. Sabogal CPC, Fonseca J, García-Perdomob HA. Validation of diagnostic tests for histologic chorioamnionitis: systematic review and meta-analysis. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2018;228:13-26. [Crossref] [PubMed]
17. Palmsten K, Nelson KK, Laurent LC, Park S, Chambers CD, Parast MM. Subclinical and clinical chorioamnionitis, fetal vasculitis, and risk for preterm birth: a cohort study. Placenta. 2018;67:54-60. [Crossref] [PubMed] [PMC]
18. Liu Y, Liu Y, Du C, Zhang R, Feng Z, Zhang J. Diagnostic value of amniotic fluid inflammatory biomarkers for subclinical chorioamnionitis. Int J Gynecol Obstet. 2016;134(2):160-4. [Crossref] [PubMed]
19. Conti N, Torricelli M, Voltolini C, Vannuccini S, Clifton VL, Bloise E, et al. Term histologic chorioamnionitis: a heterogeneous condition. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2015;188:34-8. [Crossref] [PubMed]
20. Oh KJ, Romero R, Park JY, Hong JS, Yoon BH. The earlier the gestational age, the greater the intensity of the intra-amniotic inflammatory response in women with preterm premature rupture of membranes and amniotic fluid infection by Ureaplasma species. J Perinat Med. 2019; 47(5):516-27. [Crossref] [PubMed] [PMC]
21. Romero R, Kim YM, Pacora P, Kim CJ, Benshalom-Tirosh N, Jaiman S, et al. The frequency and type of placental histologic lesions in term pregnancies with normal outcome. J Perinat Med. 2018;46(6):613-30. [Crossref] [PubMed] [PMC]

22. Romero R, Espinoza J, Gonçalves LF, Kusanovic JP, Friel L, Hassan S. The role of inflammation and infection in preterm birth. Semin Reprod Med. 2007;25(1):21-39. [Crossref] [PubMed]
23. Morency AM, Bujold E. The effect of second-trimester antibiotic therapy on the rate of preterm birth. J Obstet Gynaecol Can. 2007;29(1):35-44. [Crossref]
24. Galán Henríquez GM, García-Mu-oz Rodrigo F. Chorioamnionitis and neonatal morbidity: current perspectives. Res Reports Neonatol. 2017;7:41-52. [Crossref]
25. Glaser K, Gradzka-Luczewka A, Szymankiewicz-Breborowicz M, Kawczynska-Leda N, Henrich B, Waaga-Gasser AM, et al. Perinatal Ureaplasma exposure is associated with increased risk of late onset sepsis and imbalanced inflammation in preterm infants and may add to lung injury. Front Cell Infect Microbiol. 2019;9:68. [Crossref] [PubMed] [PMC]
26. Prince AL, Ma J, Kannan PS, Alvarez M, Gisslen T, Harris RA, et al. The placental microbiome is altered among subjects with spontaneous preterm birth with and without chorioamnionitis. Am J Obstet Gynecol. 2016;214(5):627.e1-627.e16. [Crossref] [PubMed] [PMC]
27. Vancutsem E, Faron G, Foulon W, Naessens A. Genital tract colonization with Ureaplasma spp. and its association with abnormal vaginal flora. J Med Microbiol. 2015;64(6):654-6. [Crossref] [PubMed]
28. Mavort M, Keše D, Kotar T, Kmet N, Miljković J, Šoba B, et al. Ureaplasma parvum and Ureaplasma urealyticum detected with the same frequency among women with and without symptoms of urogenital tract infection. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2015;34(6):1237-45. [Crossref] [PubMed]
29. Romero R, Mazor M. Infection and preterm labor. Clin Obstet Gynecol.1988;31(3):553-84. [Crossref] [PubMed]
30. Gotsch F, Romero R, Kusanovic JP, Mazaki-Tovi S, Pineles BL, Erez O, et al. The fetal inflammatory response syndrome. Clin Obstet Gynecol. 2007;50(3):652-83. [Crossref] [PubMed]
31. Oh JW, Park CW, Moon KC, Park JS, Jun JK. The relationship among the progression of inflammation in umbilical cord, fetal inflammatory response, early-onset neonatal sepsis, and chorioamnionitis. PLoS One. 2019;14(11): e0225328. [Crossref] [PubMed] [PMC]
32. McNamara MF, Wallis T, Qureshi F, Jacques SM, Gonik B. Determining the maternal and fetal cellular immunologic contributions in preterm deliveries with clinical or subclinical chorioamnionitis. Infect Dis Obstet Gynecol. 1997;5(4):273-9. [Crossref]
33. Redline RW, Faye-Petersen O, Heller D, Qureshi F, Savell V, Vogler C; Society for Pediatric Pathology, Perinatal Section, Amniotic Fluid Infection Nosology Committee. Amniotic infection syndrome: nosology and reproducibility of placental reaction patterns. Pediatr Dev Pathol. 2003;6(5):435-48. [Crossref] [PubMed]
34. Redline RW. Classification of placental lesions. Am J Obstet Gynecol. 2015;213(4 Suppl):S21-8. [Crossref] [PubMed]
35. Redline RW. Inflammatory response in acute chorioamnionitis. Semin Fetal Neonatal Med. 2012;17(1):20-5. [Crossref] [PubMed]
36. Kim CJ, Yoon BH, Kim M, Park JO, Cho SY, Chi JG. Histo-topographic distribution of acute inflammation of the human umbilical cord. Pathol Int. 2001;51(11):861-5. [Crossref] [PubMed]
37. Kim CJ, Yoon BH, Romero R, Moon JB, Kim M, Park SS, et al. Umbilical arteritis and phlebitis mark different stages of the fetal inflammatory response. Am J Obstet Gynecol. 2001;185(2):496-500. [Crossref] [PubMed]
38. Hecht JL, Allred EN, Kliman HJ, Zambrano E, Doss BJ, Husain A, et al; Elgan Study Investigators. Histological characteristics of singleton placentas delivered before the 28th week of gestation. Pathology. 2008;40(4):372-6. [Crossref] [PubMed] [PMC]
39. Corbett NP, Blimkie D, Ho KC, Cai B, Sutherland DP, Kallos A, et al. Ontogeny of toll-like receptor mediated cytokine responses of human blood mononuclear cells. PLoS One. 2010;5(11):e15041. [Crossref] [PubMed] [PMC]
40. Kollmann TR, Crabtree J, Rein-Weston A, Blimkie D, Thommai F,Wang XY, et al. Neonatal innate TLR-mediated responses are distinct from those of adults. J Immunol. 2009;183(11):7150-60. [Crossref] [PubMed] [PMC]
41. Stinson LF, Payne MS, Keelan JA. Placental and intra-amniotic inflammation are associated with altered fetal immune responses at birth. Placenta. 2019;85:15-23. [Crossref] [PubMed]
42. Seong HS, Lee SE, Kang JH, Romero R, Yoon BH. The frequency of microbial invasion of the amniotic cavity and histologic chorioamnionitis in women at term with intact membranes in the presence or absence of labor. Am J Obstet Gynecol. 2008;199(4):375.e1-5. [Crossref] [PubMed] [PMC]
43. Galask RP, Varner MW, Petzold CR, Wilbur SL. Bacterial attachment to the chorioamniotic membranes. Am J Obstet Gynecol. 1984;148(7):915-28. [Crossref]
44. Romero R, Sirtori M, Oyarzun E, Avila C, Mazor M, Callahan R, et al. Infection and labor. V. Prevalence, microbiology, and clinical significance of intraamniotic infection in women with preterm labor and intact membranes. Am J Obstet Gynecol. 1989;161(3):817-24. [Crossref]
45. Musilova I, Andrys C, Drahosova M, Soucek O, Stepan M, Bestvina T, et al. Intraamniotic inflammation and umbilical cord blood interleukin-6 concentrations in pregnancies complicated by preterm prelabor rupture of membranes. J Matern Fetal Neonatal Med. 2016;30(8):900-10. [Crossref] [PubMed]
46. Chiesa C, Pacifico L, Natale F, Hofer N,Osborn JF, Resch B. Fetal and early neonatal interleukin-6 response. Cytokine. 2015;76(1):1-12. [Crossref] [PubMed]
47. Yoon BH, Romero R, Park JS, Kim M, Oh SY, Kim CJ, et al. The relationship among inflammatory lesions of the umbilical cord (funisitis), umbilical cord plasma interleukin 6 concentration, amniotic fluid infection, and neonatal sepsis. Am J Obstet Gynecol. 2000;183(5):1124-9. [Crossref] [PubMed]
48. Mikołajczyk M, Wirstlein P, Adamczyk M, Skrzypczak J, Wender-Ożegowska E. Value of cervicovaginal fluid cytokines in prediction of fetal inflammatory response syndrome in pregnancies complicated with preterm premature rupture of membranes (pPROM). J Perinat Med. 2020;48(3):249-55. [Crossref] [PubMed]
49. Romero R, Gomez R, Ghezzi F, Yoon BH, Mazor M, Edvin SS, et al. A fetal systemic inflammatory response is followed by the spontaneous onset of preterm parturition. Am J Obstet Gynecol. 1998;179(1):186-93. [Crossref]
50. Sciaky-Tamir Y, Hershkovitz R, Mazor M, Shelef I, Erez O. The use of imaging technology in the assessment of the fetal inflammatory response syndrome-imaging of the fetal thymus. Prenat Diag. 2015;35(5):413-9. [Crossref] [PubMed]

51. Mastrolia SA, Erez O, Loverro G, Di Naro E, Weintraub AY, Tirosh D, et al. Ultrasonographic approach to diagnosis of fetal inflammatory response syndrome: a tool for at-risk fetuses? Am J Obstet Gynecol. 2016;215(1):9-20. [Crossref] [PubMed]

52. Christensen KK. Infection as a predominant cause of perinatal mortality. Obstet Gynecol. 1982;59(4):499-508.

53. Agrawal V, Hirsch E. Intrauterine infection and preterm labor. Semin Fetal Neonatal Med. 2012;17(1):12-9. [Crossref] [PubMed] [PMC]

54. Park H, Park KH, Kim YM, Kook SY, Jeon SJ, Yoo HN. Plasma inflammatory and immune proteins as predictors of intra-amniotic infection and spontaneous preterm delivery in women with preterm labor: a retrospective study. BMC Pregnancy Childbirth. 2018:18(1):146. [Crossref] [PubMed] [PMC]

55. Yoon BH, Romero R, Moon JB, Shim SS, Kim M, Kim G, et al. Clinical significance of intra-amniotic inflammation in patients with preterm labor and intact membranes. Am J Obstet Gynecol. 2001;185(5):1130-6. [Crossref] [PubMed]

56. Sung JH, Choi SJ, Oh SY, Roh CR, Kim JH. Revisiting the diagnostic criteria of clinical chorioamnionitis in preterm birth. BJOG. 2017;124(5):775-83. [Crossref] [PubMed]

57. Sprong KE, Mabenge M, Wright CA, Govender S. Ureaplasma species and preterm birth: cur¬rent perspectives. Crit Rev Microbiol. 2020;46(2):169-81. [Crossref] [PubMed]

58. Speer CP. Inflammation and bronchopulmonary dysplasia: a continuing story. Semin Fetal Neonatal Med. 2006;11(5):354-62. [Crossref] [PubMed]

59. Jobe AH. Antenatal associations with lung maturation and infection. J Perinatol. 2005;25 Suppl 2:S31-5. [Crossref] [PubMed]

60. Sarno L, Corte LD, Saccone G, Sirico A, Raimondi F, Zullo F, et al. Histological chorioamnionitis and risk of pulmonary complications in preterm births: a systematic review and meta-analysis. J Matern Fetal Neonatal Med. 2019:1-10. [Crossref] [PubMed]

61. Viscardi RM. Perinatal inflammation and lung injury. Semin Fetal Neonatal Med. 2012;17(1):30-5. [Crossref] [PubMed] [PMC]

62. Park CW, Park JS, Jun JK, Yoon BH. Mild to moderate, but not minimal or severe, acute histologic chorioamnionitis or intra-amniotic inflammation is associated with a decrease in respiratory distress syndrome of preterm newborns without fetal growth restriction. Neonatology. 2015;108(2):115-23. [Crossref] [PubMed]

63. Kallapur SG, Willet KE, Jobe AH, Ikegami M, Bachurski CJ. Intra-amniotic endotoxin: chorioamnionitis precedes lung maturation in preterm lambs. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2001;280(3):L527-36. [Crossref] [PubMed]

64. Shi Z, Vasquez-Vivar J, Luo K, Yan Y, Northington F, Mehrmohammadi M, et al. Ascending lipopolysaccharide-induced intrauterine inflammation in near-term rabbits leading to newborn neurobehavioral deficits. Dev Neurosci. 2018;40(5-6):534-46. [Crossref] [PubMed]

65. Rangon CM, Schang AL, Van Steenwinckel J, Schwendimann L, Lebon S, Fu T, et al. Myelination induction by a histamine H3 receptor antagonist in a mouse model of preterm white matter injury. Brain Behav Immun. 2018;74:265-76. [Crossref] [PubMed]

66. Shi Z, Ma L, Luo K, Bajaj M, Chawla S, Natarajan G, et al. Chorioamnionitis in the development of cerebral palsy: a meta-analysis and systematic review. Pediatrics. 2017;139(6):e20163781. [Crossref] [PubMed] [PMC]

67. Gussenhoven R, Westerlaken RJJ, Ophelders DRMG, Jobe AH, Kemp MW, Kallapur SG, et al. Chorioamnionitis, neuroinflammation, and injury: timing is key in the preterm ovine fetus. J Neuroinflammation. 2018;15(1):113. [Crossref] [PubMed] [PMC]

68. Romero R, Espinoza J, Gonçalves LF, Gomez R, Medina L, Silva M, et al. Fetal cardiac dysfunction in preterm premature rupture of membranes. J Matern Fetal Neonatal Med. 2004;16(3):146-57. [Crossref]

69. Vanderbroucke L, Doyen M, Lous ML, Beuchée A, Loget P, Carrault G, et al. Chorioamnionitis following preterm premature rupture of membranes and fetal heart rate variability. Plos One. 2017;12(9): e0184924. [Crossref] [PubMed] [PMC]

70. Mitchell T, Macdonald JW, Srinouanpranchanh S, Bammler TK, Merillat S, Boldenow E, et al. Evidence of cardiac involvement in the fetal inflammatory response syndrome: disruption of gene networks programming cardiac development in nonhuman primates. Am J Obstet Gynecol. 2018;218(4):438.e1-438.e16. [Crossref] [PubMed] [PMC]

71. Di Naro E, Cromi A, Ghezzi F, Giocolano A, Caringella A, Loverro G. Myocardial dysfunction in fetuses exposed to intraamniotic infection: new insights from tissue Doppler and strain imaging. Am J Obstet Gynecol. 2010;203(5):459.e1-7. [Crossref] [PubMed]

72. Tonni G, Rosignoli L, Cariati E, Martins WP, Miyague AH, Bruns RF, et al. Fetal thymus: visualization rate and volume by integrating 2D- and 3D-ultrasound during 2nd trimester echocardiography. J Matern Fetal Neonatal Med. 2016;29(14):2223-8. [Crossref] [PubMed]

73. Kuban JD, Allred EN, Leviton A. Thymus involution and cerebral white matter damage in extremely low gestational age neonates. Biol Neonate. 2006;90(4):252-7. [Crossref] [PubMed]

74. Ferber A, Minior VK, Bornstein E, Divon MY. Fetal "nonreassuring status" is associated with elevation of nucleated red blood cell counts and interleukin-6. Am J Obstet Gynecol. 2005;192(5):1427-9. [Crossref] [PubMed]

75. Nakamura T, Hatanaka D, Kusakari M, Kashima K, Takizawa Y, Takahashi H, et al. Neonatal leukemoid reaction with fetal inflammatory response syndrome is associated with elevated serum granulocyte colony stimulating factor and interleukin-6. Tohoku J Exp Med. 2018; 244(2):145-9. [Crossref] [PubMed]

76. Romero R, Savasan ZA, Chaiworapongsa T, Berry SM, Kusanovic JP, Hassan SS, et al. Hematologic profile of the fetus with systemic inflammatory response syndrome. J Perinat Med. 2011;40(1):19-32. [Crossref]

77. Yoon BH, Kim YA, Romero R, Kim JC, Park KH, Kim MH, et al. Association of oligohydramnios in women with preterm premature rupture of membranes with an inflammatory response in fetal, amniotic, and maternal compartments. Am J Obstet Gynecol. 1999;181(4):784-8. [Crossref]

78. Pan X, Zhang D, Nguyen DN, Wei W, Yu X, Gao F, et al. Postnatal gut immunity and microbiota development is minimally affected by prenatal inflammation in preterm pigs. Front Immunol. 2020;11:420. [Crossref] [PubMed] [PMC]

79. Been JV, Lievense S, Zimmermann LJI, Kramer BW, Wolfs TGAM. Chorioamnionitis as a risk factor for necrotizing enterocolitis: a systematic review and meta-analysis. J Pediatr. 2013;162(2):236-42.e2. [Crossref] [PubMed]

80. Been JV, Rours IGIJG, Kornelisse RF, Lima Passos V, Kramer BW, Schneider TAJ, et al. Histologic chorioamnionitis, fetal involvement, and antenatal steroids: effects on neonatal outcome in preterm infants. Am J Obstet Gynecol. 2009;201(6):587e1-8. [Crossref] [PubMed]

81. Kim YM, Romero R, Chaiworapongsa T, Espinoza J, Mor G, Kim CJ. Dermatitis as a component of the fetal inflammatory response syndrome is associated with activation of Toll-like receptors in epidermal keratinocytes. Histopathology. 2006;49(5):506-14. [Crossref] [PubMed] [PMC]

82. Yoon BH, Romero R, Jun JK, Maymon E, Gomez R, Mazor M, et al. An increase in fetal plasma cortisol but not dehydroepiandrosterone sulfate is followed by the onset of preterm labor in patients with preterm premature rupture of the membranes. Am J Obstet Gynecol. 1998;179(5):1107-14. [Crossref]

ISSN: 1300-0381
Online ISSN: 2146-8990

Türkiye Klinikleri

PEDİATRİ

Cilt / Vol : 29 Sayı / No : 3 Yıl / Year : 2020

133 **Çocuklarda Çölyak Hastalığının Klinik Spektrumu Değişiyor mu?** Burcu GÜVEN, Elif SAĞ, Murat ÇAKIR

139 **Atipik Teratoid Rabdoid Tümörlü Olgularda Demografik, Klinik, Patolojik Özelliklerin ve HSNF5 (SMARCB1)/INI1 Gen Mutasyonlarının Araştırılması** Elif KIYMET, Tahir ATİK, Esra IŞIK, Bilçağ AKGÜN, Nazan ÇETİNGÜL, Taner AKALIN, Ferda ÖZKINAY

148 **Çocuklarda Kutanöz Mastositoz: Tek Merkez Deneyimi** Süheyla OCAK, Esra YÜCEL, Hilal SUSAM ŞEN

153 **Awareness and Attitudes of Health Workers About Breastfeeding and Baby Friendly Hospital Practices** Pınar YILMAZBAŞ, Gonca KESKİNDEMİRCİ, Öykü ÖZBÖRÜ, Bahar KURAL, İrem CANTÜRK, Perran BORAN, Gülbin GÖKÇAY

159 **Okul Temelli Psikolojik İlk Yardım** Nurhayat KILIÇ

168 **Çocuklarda Çiğneme Bozukluklarına Yaklaşım** Selen SEREL ARSLAN

175 **Koryoamniyonit ve Fetal Etkileri** Hakan ONGUN, Kıymet ÇELİK, Nihal OYGÜR

187 **Fokal Konjenital Hiperinsülinemik Hipoglisemi Olgusunda 18F-Fluoro-L-DOPA PET/BT Görüntülemesi ile Tedavi Yönetimi** Sirmen KIZILCAN ÇETİN, Zeynep ŞIKLAR, Çiğdem SOYDAL, Elif ÖZSU, Zehra AYCAN, Aydın YAĞMURLU, Rukiye UYANIK, M. Esra BİLİCİ, Ayşegül CERAN, Merih BERBEROĞLU

195 **İnfluenza A (H3N2) Enfeksiyonu Sonrası Gelişen Çocukluk Çağının Akut Benign Miyoziti** Emrah ÇIĞRI

Türkiye Klinikleri Journal of Pediatrics

www.turkiyeklinikleri.com

Türkiye Klinikleri

PEDİATRİ

Cilt Vol **29** **Sayı** No **3** **Yıl** Year **2020**

EDİTÖR - EDITOR

Prof. Dr. Ayşe SERDAROĞLU, *Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara, Türkiye*

BÖLÜM EDİTÖRLERİ - SECTION EDITORS

Acil Tıp/*Emergency Medicine*	**Prof.Dr. Hayri Levent YILMAZ** *Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adana, Türkiye*
Adölesan/*Adolescent*	**Prof.Dr. Nuray ÖKSÜZ KANBUR** *Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara, Türkiye*
Çocuk Cerrahisi/*Pediatric Surgery*	**Prof.Dr. Hüseyin DİNDAR** *Acıbadem Ankara Hastanesi, Ankara, Türkiye*
Hematoloji Onkoloji/*Hematology Oncology*	**Prof. Dr. Tiraje CELKAN** *İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye*
Enfeksiyon Hastalıkları/*Infectious Diseases*	**Prof.Dr. Ateş KARA** *Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara, Türkiye*
Gastroenterohepatoloji/*Gastroenterohepatology*	**Prof.Dr. Buket DALGIÇ** *Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara, Türkiye*
Genel Pediatri/*General Pediatrics*	**Prof.Dr. Nuri Zafer KURUGÖL** *Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir, Türkiye*
Genetik/*Genetics*	**Prof.Dr. M. Derya ERÇAL** *Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir, Türkiye*
Göğüs Hastalıkları/*Thoracic Diseases*	**Prof.Dr. Emine Nural KİPER** *Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara, Türkiye*
Hematoloji Onkoloji/*Hematology Oncology*	**Prof.Dr. Tülin Tiraje CELKAN** *İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye*
İmmünoloji ve Allerjik Hastalıklar/*Immunology and Allergic Diseases*	**Prof.Dr. Nihat SAPAN** *Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Bursa, Türkiye*
Kardiyoloji/*Cardiology*	**Prof.Dr. Nazmi NARİN** *İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir, Türkiye*
Metabolizma Hastalıkları/*Metabolism Diseases*	**Prof.Dr. Fatih Süheyl EZGÜ** *Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara, Türkiye*
Nefroloji/*Nephrology*	**Prof.Dr. Oğuz SÖYLEMEZOĞLU** *Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara, Türkiye*
Nöroloji/*Neurology*	**Prof.Dr. Ayşe SERDAROĞLU** *Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara, Türkiye*
Romatoloji/*Rheumatology*	**Prof.Dr. Özgür KASAPÇOPUR** *İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye*
Sosyal Pediatri/*Social Pediatrics*	**Prof.Dr. Emine Gülbin GÖKÇAY** *İstanbul Üniversitesi Çocuk Sağlığı Enstitüsü, İstanbul, Türkiye*
Yenidoğan/*Neonatology*	**Prof.Dr. Nilgün KÜLTÜRSAY** *Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir, Türkiye*
Yoğun Bakım/*Intensive Care*	**Prof.Dr. Demet DEMİRKOL** *İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye*

İNGİLİZCE DİL EDİTÖRÜ - ENGLISH LANGUAGE EDITOR

Doç. Dr. Çiğdem GEREKLİOĞLU, *Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adana, Türkiye*

BİYOİSTATİSTİK DANIŞMANI - CONSULTANTS IN BIOSTATISTIC

Dr. Fatma Ezgi CAN, *Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Bursa, Türkiye*

Türkiye Klinikleri

PEDİATRİ

Türkiye Klinikleri tüm işlemlerini elektronik ortamda internet üzerinden yürütmektedir. İşlemlerinizi "kullanıcı adı ve şifrenizi" kullanarak *www.turkiyeklinikleri.com* adresinden yapabilirsiniz.

Yeni kayıt olmak için; *www.turkiyeklinikleri.com* adresinden önce "Online Makale İşlemleri" butonuna daha sonra "Yeni Kullanıcı" linkine tıklayınız.

Sorularınız için;

Bilgi İşlem Servisi

Tel: 0312 286 56 56 / 115

e-posta: *bilgiislem@turkiyeklinikleri.com*

Türkiye Klinikleri Dergilerine makale göndermek için; *www.turkiyeklinikleri.com* adresindeki "Online Makale İşlemleri" butonunu tıklayınız (Yalnız bu yolla gönderilen makaleler işleme alınmaktadır).

Makale yazım kuralları için; *www.turkiyeklinikleri.com* adresindeki "Dergiler ve Kitaplar" butonundan ilgili derginin internet sitesine erişerek "Yazım Kuralları" linkini tıklayınız.

Makalelerle ilgili görüşmek için;

Yazı İşleri Servisi

Tel: 0312 286 56 56 / 123

e-posta: *yaziisleri@turkiyeklinikleri.com*

Türkiye Klinikleri Dergilerine abone olmak ve yayımlanmış diğer sayılarına ulaşmak için; *www.turkiyeklinikleri.com* adresindeki "Online Alışveriş" linkini tıklayınız.

Abone işlemleriyle ilgili görüşmek için;

Abone ve Halkla İlişkiler Servisi

Tel: 0312 286 56 56 / 118

e-posta: *abone@turkiyeklinikleri.com*

Türkiye Klinikleri Dergilerine reklam vermek için;

Pazarlama Satış-Proje Servisi

Tel: 0312 286 56 56 / 152

e-posta: *pazarlama@turkiyeklinikleri.com*

DERGİNİN TAM ADI: Türkiye Klinikleri Pediatri Dergisi

DERGİNİN KISALTILMIŞ ADI: Turkiye Klinikleri J Pediatr

YAYIN PERİYODU VE TÜRÜ: 4 ayda bir olmak üzere, yılda 3 sayı (Şubat-Haziran-Ekim) yayımlanır.

Yerel süreli yayın.

YAYIN HAKKI: Türkiye Klinikleri Pediatri Dergisi'nde yayımlanan yazılar, resim, şekil ve tablolar yayımcının yazılı izni olmadan kısmen veya tamamen herhangi bir vasıta ile basılamaz, çoğaltılamaz. Bilimsel amaçlarla (kaynak göstermek kaydıyla) özetleme ve alıntı yapılabilir. Dergide yayımlanan yazı, şekil ve resimlerden yazarları, ilan ve reklamlardan firmaları sorumludur.

Türkiye Klinikleri Pediatri Dergisi hakemli bir dergidir.

Türkiye Klinikleri dergileri halka açık yerlerde satılmaz. Sağlıkla ilgili kişi ve kurumlara abonelik usulü gönderilir.

İNDEKSLENDİĞİ DİZİNLER

- EMBASE
- Scopus
- EBSCO/Academic Search Ultimate
- Index Copernicus
- TÜBİTAK/ULAKBİM-TR Dizin
- Türkiye Atıf Dizini
- Türkiye Klinikleri Tıp Veri Tabanı

Yayıma veriliş tarihi: 17.09.2020

BASILDIĞI YER-BASIMCI-YAYIMCI

Ortadoğu Reklam Tanıtım Yayıncılık Turizm Eğitim İnşaat Sanayi ve Ticaret A.Ş. adına

İmtiyaz Sahibi ve Sorumlu Yazı İşleri Müdürü

Prof. Dr. Hikmet Akgül

Yönetim Yeri:

Türkocağı Cad. No:30 06520 Balgat/Ankara/Türkiye

Tel : 0 312 286 56 56

Faks : 0 312 220 04 70

e-posta : info@turkiyeklinikleri.com

web : www.turkiyeklinikleri.com

Türkiye Klinikleri

ISSN: 1300-0381

Online ISSN: 2146-8990

PUBLISHING HOUSE-PUBLISHER

On behalf of Ortadoğu Reklam Tanıtım Yayıncılık Turizm Eğitim İnşaat Sanayi ve Ticaret A.Ş.

General Manager:

Prof. Hikmet Akgül, M.D.

Administration Address:

Türkocağı Cad. No:30 06520 Balgat/Ankara/Turkey

Phone : +90 312 286 56 56

Fax : +90 312 220 04 70

e-mail : info@turkiyeklinikleri.com

web : www.turkiyeklinikleri.com

All procedures regarding Turkiye Klinikleri publications are online. Turkiye Klinikleri web site can be reached through *www.turkiyeklinikleri.com*, all transactions can be made with a username and password.

New Users; can be reached through *http://www.turkiyeklinikleri.com/default/en-index.html.* Use Online Article Submission link and then click on New Registration.

For questions and comments;

Data Processing Department

Phone: +90 312 286 56 56 / 146

E-mail: *bilgiislem@turkiyeklinikleri.com*

To send articles to Turkiye Klinikleri Journals; click on Online Article Submission link at *http://www.turkiyeklinikleri.com/default/en-index.html.* For consideration, all articles must be submitted online. Articles submitted in other forms will not be considered.

Rules and regulations for manuscript writing; can be reached through *http://www.turkiyeklinikleri.com/default/en-index.html.* Use "Journals and Books" link to reach the list of journals. Click on related journal to reach "Editorial Policies" regarding the journal.

For question regarding manuscripts;

Manuscript Editing Department

Phone: +90 312 286 56 56 / 146

E-mail: *yaziisleri@turkiyeklinikleri.com*

To subscribe and to reach former issues of Turkiye Klinikleri Journals; click on "Online Subscription" at *http://www.turkiyeklinikleri.com/default/en-index.html.*

To subscribe;

Subscription and Public Relations Department

Phone: +90 312 286 56 56 / 146

E-mail: *abone@turkiyeklinikleri.com*

To place advertisements;

Marketing Sales-Project Department

Phone: +90 312 286 56 56 / 146

E-mail: *pazarlama@turkiyeklinikleri.com*

COMPLETE TITLE OF THE JOURNAL: Turkiye Klinikleri Journal of Pediatrics

ABBREVIATED TITLE OF THE JOURNAL: Turkiye Klinikleri J Pediatr

PUBLICATION TYPE AND PERIODS: Turkiye Klinikleri Journal of Pediatrics is published 3 times a year (February-June-October).

COPYRIGHT: All articles, drawings, figures and tables published in Turkiye Klinikleri Journal of Pediatrics cannot be reproduced in whole or in part without prior written permission from the publisher. Only for scientific purposes summarizing and quotations can be done with the condition of proper citations listed as references. Responsibility of the articles, figures and photos belongs to authors. And advertising parties are fully responsible for their advertisements.

Turkiye Klinikleri Journal of Pediatrics is a refereed journal.

Turkiye Klinikleri Journals cannot be sold by second parties, but will be distributed to persons in the related fields of health through subscriptions.

INDEXED or ABSTRACTED in

- EMBASE
- Scopus
- EBSCO/Academic Search Ultimate
- Index Copernicus
- TÜBİTAK/ULAKBİM-TR Index
- Turkiye Citation Index
- Turkiye Klinikleri Medical Database

Türkiye Klinikleri

PEDİATRİ

Cilt Vol **29** **Sayı** No **3** **Yıl** Year **2020**

İÇİNDEKİLER CONTENTS

ORİJİNAL ARAŞTIRMALAR ORIGINAL RESEARCH ARTICLES

133 **Çocuklarda Çölyak Hastalığının Klinik Spektrumu Değişiyor mu?**
Is Clinical Spectrum of Celiac Disease Changing in Children?
Burcu GÜVEN, Elif SAĞ, Murat ÇAKIR

139 **Atipik Teratoid Rabdoid Tümörlü Olgularda Demografik, Klinik, Patolojik Özelliklerin ve HSNF5 (SMARCB1)/INI1 Gen Mutasyonlarının Araştırılması**
Investigation of Demographic, Clinical, Pathological Features and HSNF5 (SMARCB1)/INI1 Gene Mutations in Patients Diagnosed as Atypical Teratoid Rhabdoid Tumors
Elif KIYMET, Tahir ATİK, Esra IŞIK, Bilçağ AKGÜN, Nazan ÇETİNGÜL, Taner AKALIN, Ferda ÖZKINAY

148 **Çocuklarda Kutanöz Mastositoz: Tek Merkez Deneyimi**
Pediatric Cutaneous Mastocytosis: Single-Center Experience
Süheyla OCAK, Esra YÜCEL, Hilal SUSAM ŞEN

153 **Awareness and Attitudes of Health Workers About Breastfeeding and Baby Friendly Hospital Practices**
Sağlık Çalışanlarının Emzirme ve Bebek Dostu Hastane Pratikleri Açısından Farkındalık ve Tutumları
Pınar YILMAZBAŞ, Gonca KESKİNDEMİRCİ, Öykü ÖZBÖRÜ, Bahar KURAL, İrem CANTÜRK, Perran BORAN, Gülbin GÖKÇAY

DERLEMELER REVIEW ARTICLES

159 **Okul Temelli Psikolojik İlk Yardım**
School Based Psychological First Aid
Nurhayat KILIÇ

168 **Çocuklarda Çiğneme Bozukluklarına Yaklaşım**
Approach to Chewing Disorders in Children
Selen SEREL ARSLAN

175 **Koryoamniyonit ve Fetal Etkileri**
Chorioamnionitis and Its Fetal Effects
Hakan ONGUN, Kıymet ÇELİK, Nihal OYGÜR

OLGU SUNUMLARI CASE REPORTS

187 **Fokal Konjenital Hiperinsülinemik Hipoglisemi Olgusunda 18F-Fluoro-L-DOPA PET/BT Görüntülemesi ile Tedavi Yönetimi**
Treatment Management with 18F-Fluoro-L-DOPA PET/CT Imaging of Focal Congenital Hyperinsulinemic Hypoglycemia Case
Sirmen KIZILCAN ÇETİN, Zeynep ŞIKLAR, Çiğdem SOYDAL, Elif ÖZSU, Zehra AYCAN, Aydın YAĞMURLU, Rukiye UYANIK, M. Esra BİLİCİ, Ayşegül CERAN, Merih BERBEROĞLU

195 **İnfluenza A (H3N2) Enfeksiyonu Sonrası Gelişen Çocukluk Çağının Akut Benign Miyoziti**
Acute Benign Myositis of Childhood Developing After Influenza A (H3N2) Infection
Emrah ÇIĞRI

Dergide yayımlanan şekil/resimlerin renkli hâli için:
http://www.turkiyeklinikleri.com/journal/pediatri-dergisi/1300-0381/

Dergi Adı	ISSN	E-ISSN	Yıl	Veri Tabanı	Konu Alanı
Türkiye Klinikleri Pediatri Dergisi	1300-0381	2146-8990	2020	Fen	Pediatri
Türkiye Klinikleri Pediatri Dergisi	1300-0381	2146-8990	2019	Fen	
Türkiye Klinikleri Pediatri Dergisi	1300-0381	2146-8990	2018	Fen	
Türkiye Klinikleri Pediatri Dergisi	1300-0381	2146-8990	2000	Fen	
Türkiye Klinikleri Pediatri Dergisi	1300-0381	2146-8990	1999	Fen	
Türkiye Klinikleri Pediatri Dergisi	1300-0381	2146-8990	1998	Fen	