

CİLT 1



Türkiye Millî Pediatri Derneği
1958

TÜRKİYE MİLLÎ PEDİATRİ DERNEĞİ

TEMEL PEDİATRİ



Editörler

PROF. DR. ENVER HASANOĞLU

PROF. DR. RUHAN DÜŞÜNSEL

PROF. DR. AYSUN BİDECİ

PROF. DR. KORAY BODUROĞLU



GÜNEŞ TIP
KİTABEVLERİ





Türkiye Milli Pediatri Derneği
1958

TÜRKİYE MİLLİ PEDIATRİ DERNEĞİ

TEMEL PEDIATRİ

Editörler

PROF. DR. ENVER HASANOĞLU

PROF. DR. RUHAN DÜŞÜNSEL

PROF. DR. AYSUN BİDECİ

PROF. DR. KORAY BODUROĞLU



**GÜNEŞ TIP
KİTABEVLERİ**



TEMEL PEDIATRİ

Copyright © 2020

Bu Kitabın her türlü yayın hakkı **Güneş Tıp Kitabevleri Ltd. Şti.**'ne aittir.

Yazılı olarak izin alınmadan ve kaynak gösterilmeden kısmen veya tamamen kopya edilemez; fotokopi, teksir, baskı ve diğer yollarla çoğaltılamaz.

1. BASKI ISBN: 978-975-277-281-6

2. BASKI CİLT 1 - ISBN: 978-975-277-807-8

2. BASKI CİLT 2 - ISBN: 978-975-277-808-5

2. BASKI TAKIM ISBN: 978-975-277-806-1

Genel Yayın Yönetmeni: Murat Yılmaz

Genel Yayın Yönetmeni Yardımcısı: Polat Yılmaz

Yayın Danışmanı ve Tıbbi Koordinatör: Dr. Ufuk Akçıl

Yayına Hazırlama: Güneş Dizgi-Grafik Tasarım Birimi

Baskı: Ayrıntı Basım Yayın ve Matbaacılık Hiz. San. Tic. Ltd. Şti.
İvedik Organize Sanayi Bölgesi 28. Cad. 770 Sok. No: 105-A
Ostim/ANKARA
Telefon: (0312) 394 55 90 - 91 - 92 • Faks: (0312) 394 55 94
Sertifika No: 13987

UYARI

Medikal bilgiler sürekli değişmekte ve yenilenmektedir. Standart güvenlik uygulamaları dikkate alınmalı, yeni araştırmalar ve klinik tecrübeler ışığında tedavilerde ve ilaç uygulamalarındaki değişikliklerin gerekli olabileceği bilinmelidir. Okuyuculara ilaçlar hakkında üretici firma tarafından sağlanan ilaca ait en son ürün bilgilerini, dozaj ve uygulama şekillerini ve kontrendikasyonları kontrol etmeleri tavsiye edilir. Her hasta için en iyi tedavi şeklini ve en doğru ilaçları ve dozlarını belirlemek uygulamayı yapan hekimin sorumluluğundadır. Yayıncı ve editörler bu yayından dolayı meydana gelebilecek hastaya ve ekipmanlara ait herhangi bir zarar veya hasardan sorumlu değildir.

GENEL DAĞITIM GÜNEŞ TIP KİTABEVLERİ

ANKARA

M. Rauf İnan Sokak No: 3
06410 Sıhhiye / Ankara
Tel: (0312) 431 14 85 • 435 11 91-92
Faks: (0312) 435 84 23

İSTANBUL

Gazeteciler Sitesi Sağlam Fikir Sokak
No: 7 / 2 Esentepe / İstanbul
Tel: (0212) 356 87 43
Faks: (0212) 356 87 44

KADIKÖY

Rasimpaşa Mah. İskele Sokak
No: 4 / A Kadıköy / İstanbul
Tel: (0216) 546 03 47

www.guneskitabevi.com
info@guneskitabevi.com



ÖNSÖZ

Hekimlik en doğruya, çağdaş bilgiye ulaşmayı başarmak ve bunu en iyi şekilde uygulayabilme özelliğine sahip olmak demektir.

Türkiye Milli Pediatri Derneği, Çocuk Sağlığı alanındaki temel bilgileri ve yenilikleri içeren “Temel Pediatri” kitabını 2. baskı ile sizlere sunmaktadır. Bu kitap ilk baskıda olduğu gibi Çocuk Hekimliğinin tüm yan dal ve/veya alt disiplin derneklerinin işbirliği ile oluşturulmuştur.

Pediatri bir bütündür ve bütün olarak ele alınmalıdır. Günümüz bilgi çağında bilgi çok hızlı bir şekilde artmakta ve değişmektedir. Dolayısıyla, bu kitabın hazırlanmasında alanında ileri bilgi düzeyi ile donanımlı ve deneyimli kişilerin katkılarının olması önemlidir. Kitabın Çocuk hekimleri ve asistanlarına, Aile hekimlerine, Pratisyen hekimlere ve Tıp öğrencilerine faydalı olacağı düşüncesindeyiz. Değerli meslektaşlarımız ve sevgili öğrencilerimizin bu kitaptan yararlanmaları bizi memnun edecektir.

33 bölümü olan, 611 yazarlı bu kitabın oluşturulmasında ve Türk Tıbbına kazandırılmasında emeği geçen tüm meslektaşlarıma teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

Prof. Dr. Enver Hasanoğlu

Editörler Adına

YAZARLAR

Prof. Dr. Betül Acunaş

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Neonatoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Leyla Ağaoğlu

Acıbadem Fulya Hastanesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü

Doç. Dr. Hasan Ağın

İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve
Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Çocuk Yoğun Bakım Kliniği

Prof. Dr. Figen Akalın

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı

Uzm. Dr. Aybüke Akaslan Kara

Çiğli Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği

Uzm. Dr. Gülhadiye Akbaş Avcu

Balıkesir Şehir Hastanesi
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği

Prof. Dr. Mustafa Akçam

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalı

Doç. Dr. Ramazan Akçan

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Adli Tıp Anabilim Dalı

Doç. Dr. Arzu Akçay

Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Prof. Dr. Sema Akçurin

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı
Emekli Öğretim Üyesi

Doç. Dr. Devrim Akdemir

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı

Prof. Dr. Rıdvan Akın

Gülhane Askeri Tıp Akademisi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Nöroloji Bilim Dalı
Emekli Öğretim Üyesi

Prof. Dr. Ayşehan Akıncı

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı

Uzm. Dr. Gülşen Akkoç

İstanbul Sultangazi Haseki Eğitim ve
Araştırma Hastanesi
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği

Prof. Dr. İpek Akman

Florence Nightingale İstanbul Hastaneleri
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü

Doç. Dr. Ahu Aksay

Sağlık Bilimleri Üniversitesi
İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği

Prof. Dr. M. Cemalettin Aksoy

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Serap Aksoylar

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Güzide Aksu

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk İmmünoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Tarık Aksu

HRS Ankara Kadın Hastanesi
Tüp Bebek Merkezi

Uzm. Dr. Tuğçe Aksu Uzunhan

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Okmeydanı
Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği

Prof. Dr. Sadık Akşit

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Sosyal Pediatri Bilim Dalı

Prof. Dr. Gül Aktan

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Nöroloji Bilim dalı

Prof. Dr. Dilek Aktaş

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Genetik Anabilim Dalı
Emekli Öğretim Üyesi

Doç. Dr. A. Çiğdem Aktuğlu Zeybek

İstanbul Üniversitesi
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı

Doç. Dr. Hacer Aktürk

Koç Üniversitesi Hastanesi
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bölümü

Prof. Dr. Başak Akyıldız

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Yoğun Bakım Bilim Dalı

Prof. Dr. M. Umut Akyol

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı

Prof. Dr. Canan Akyüz

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Onkoloji Bilim Dalı

Doç. Dr. Derya Alabaz

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı

Prof. Dr. Yasemin Alanay

Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Pediatrik Genetik Bilim Dalı

Doç. Dr. Bilge Aldemir Kocabaş

Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği

Prof. Dr. Dursun Alehan

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Ayfer Alikeşifoğlu

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Mehmet Alikeşifoğlu

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

Prof. Dr. Halil İbrahim Altınsoy

Serbest Hekim

Prof. Dr. Derya Ufuk Altıntaş

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk İmmünoloji ve Allerji Bilim Dalı

Prof. Dr. Necdet Ş. Altun

Lösante Çocuk ve Yetişkin Hastanesi
Ortopedi ve Travmatoloji Bölümü

Prof. Dr. Şakir Altunbaşak

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Nöroloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Sema Anak

Bağcılar Medipol Mega Üniversite Hastanesi
Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bölümü

Prof. Dr. Ayşe Berna Anıl

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Yoğun Bakım Bilim Dalı

Prof. Dr. Murat Anıl

İzmir Demokrasi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Acil Bilim Dalı

Prof. Dr. Ebru Arhan

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Nöroloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Çiğdem Arıkan

Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Emin Sami Arısoy

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı

Prof. Dr. Saadet Arsan

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Neonatoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Nur Arslan

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

Prof. Dr. Ali Ertuğ Arslanköylü

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Yoğun Bakım Bilim Dalı

Prof. Dr. İlknur Arslanoğlu

Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Hasibe Artaç

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk İmmünoloji ve Allerji Bilim Dalı

Prof. Dr. Reha Artan

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Ahmet Arvas

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Sosyal Pediatri Bilim Dalı

Prof. Dr. Yakup Aslan

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Neonatoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Emre Atabek

Necmettin Erbakan Üniversitesi
Meram Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı

Uzm. Dr. Emine Atağ

Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Çocuk Göğüs Hastalıkları Kliniği

Dr. Öğr. Üyesi H. Tuba Atalay

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

Prof. Dr. Semra Atalay

Güven Hastanesi Çocuk Kardiyoloji Bölümü

Doç. Dr. Didem Atay

Acıbadem Üniversitesi
Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu
İlk ve Acil Yardım

Prof. Dr. Aytuğ Atıcı

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Prof. Dr. Huban Atilla

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

Prof. Dr. İnci Ayan

Acıbadem Maslak Hastanesi
Çocuk Onkoloji Bölümü

Prof. Dr. Yonca Aydın Akova

Serbest Hekim

Prof. Dr. Adem Aydın

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Sosyal Pediatri Bilim Dalı

Prof. Dr. Erdiç Aydın

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı

Doç. Dr. G. Burça Aydın

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Onkoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Murat Aydın

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı

Uzm. Dr. Türkan Aydın Teke

Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve
Araştırma Hastanesi
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği

Uzm. Dr. Gönül Aydoğan

Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma
Hastanesi Çocuk Hematoloji Bölümü, Emekli

Prof. Dr. Ümrah Aydoğan

Şişli Kolan International
Beylikdüzü Kolan Hospital
Çocuk Kardiyoloji Bölümü

Prof. Dr. Sema Aydoğdu

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Canan Aygün

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Neonatoloji Bilim Dalı

Uzm. Dr. Fatma Deniz Aygün

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı

Prof. Dr. Sabiha Aysun

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Nöroloji Bilim Dalı
Emekli Öğretim Üyesi

Prof. Dr. Selin Aytaç Elmas

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Hematoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Deniz Çağdaş Ayvaz

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk İmmünoloji Bilim Dalı

Uzm. Dr. Ayşe Ayzıt Atabek

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı

Prof. Dr. Nerin N. Bahçeciler

Yakın Doğu Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Allerji ve İmmünoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Arzu Bakırtaş

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Allerji Bilim Dalı

Prof. Dr. Aysin Bakkaloğlu

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Emekli Öğretim Üyesi

Prof. Dr. Aysun Balseven Odabaşı

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Adli Tıp Anabilim Dalı

Prof. Dr. Safa Barış

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Pediatrik Allerji ve İmmünoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Esra Baskın

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Prof. Dr. Firdevs Baş

İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı

Uzm. Dr. Nilay Baş İkizoğlu

Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs
Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı

Prof. Dr. Emel Başar

Serbest Hekim

Prof. Dr. Seher Başaran

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

Prof. Dr. Sevgi Başkan

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Sosyal Pediatri Bilim Dalı

Prof. Dr. Hikmet Başmak

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

Doç. Dr. Gülsüm İclal Bayhan

Yıldırım Beyazıt Üniversitesi
Dışkapı Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği

Prof. Dr. Benan Bayrakçı

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Yoğun Bakım Bilim Dalı

Uzm. Dr. Süleyman Bayraktar

Sultangazi Haseki Eğitim ve Araştırma
Hastanesi Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi

Doç. Dr. Süleyman Nuri Bayram

İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve
Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği

Prof. Dr. M. Kemal Baysal

Samsun Medicana International
Çocuk Kardiyoloji Bölümü

Prof. Dr. Nurşen Belet

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı

Prof. Dr. Nazan Bengüdeniz

Serbest Hekim

Prof. Dr. Merih Berberoğlu

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Abdullah Bereket

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Tülin Berk

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

Doç. Dr. Gülsün Berrak

Montefiore Çocuk Hastanesi ve Refuah
Sağlık Merkezi Pediatri Bölümü, New York

Dr. Öğr. Üyesi Gülser Esen Besli

Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Acil Bilim Dalı

Doç. Dr. Ömer Faruk Beşer

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Ufuk Beyazova

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Sosyal Pediatri Bilim Dalı
Emekli Öğretim Üyesi

Prof. Dr. Gürsel Biberoğlu

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı

Prof. Dr. Aysun Bideci

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. İlmay Bilge

Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Prof. Dr. Yelda Bilginer

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Berrak Bilginer Gürbüz

T.C. Sağlık Bakanlığı Adana Şehir Eğitim ve
Araştırma Hastanesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği
Beslenme ve Metabolizma Birimi

Prof. Dr. Pelin Bilir

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Ayşen Bingöl

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Alerji Klinik İmmünoloji ve
Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı

Prof. Dr. İffet Bircan

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı
Emekli Öğretim Üyesi

Prof. Dr. Zelal Ekinci

Florence Nightingale İstanbul Hastaneleri
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü

Op. Dr. Olgar Birsell

Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Koray Boduroğlu

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Genetik Bilim Dalı

Prof. Dr. Perran Boran

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Sosyal Pediatri Bilim Dalı

Prof. Dr. Öznur Leman Boyunağa

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Şefika Elmas Bozdemir

Dörtçelik Çocuk Hastalıkları Hastanesi
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği

Prof. Dr. Selçuk Bölükbaşı

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Rüveyde Bundak

Girne Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Selda Fatma Bülbül

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı

Prof. Dr. Atilla Büyükgebiz

Florence Nightingale İstanbul Hastaneleri
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü

Doç. Dr. Bahar Büyükkaragöz

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Prof. Dr. Münevver Büyükpamukçu

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Onkoloji Bilim Dalı
Emekli Öğretim Üyesi

Prof. Dr. Yıldız Camcıoğlu

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Klinik İmmünoloji ve Alerji Bilim Dalı
Emekli Öğretim Üyesi

Prof. Dr. Demet Can

Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Alerji İmmünoloji ve
Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı

Prof. Dr. Cengiz Canpolat

Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı

Doç. Dr. Mehmet Canpolat

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Nöroloji Bilim Dalı

Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Cavlak

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Adli Tıp Anabilim Dalı

Doç. Dr. Canan Caymaz

İstanbul Mehmet Akif Ersoy
Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi
Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği

Prof. Dr. Naci Ceviz

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Mehmet Ceyhan

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı

Uzm. Dr. Özgür Ceylan

Başkent Üniversitesi Adana Dr. Turgut Noyan
Uygulama ve Araştırma Merkezi
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bölümü

Prof. Dr. Peyami Cinaz

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Endokrinoloji Bilim Dalı

Doç. Dr. Güzin Cinel

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı

Prof. Dr. Ersoy Civelek

Sağlık Bakanlığı Şehir Hastaneleri
Çocuk Alerji Bölümü

Prof. Dr. Nilgün Çakar

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Deniz Çakır

Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği

Dr. Erkan Çakır

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı

Prof. Dr. Mine Çalışkan

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Nöroloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Salim Çalışkan

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Nefroloji Bilim Dalı

Uzm. Dr. Ümmühan Çay

Adana Şehir Eğitim Ve Araştırma Hastanesi
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği

Doç. Dr. Emre Çeçen

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Solmaz Çelebi

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı

Dr. Öğr. Üyesi Dr. Melda Çelik

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı Enstitüsü
Sosyal Pediatri Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Melda Çelik

Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği

Dr. Öğr. Üyesi Taylan Çelik

Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı

Prof. Dr. Ümit Çelik

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Adana Şehir
Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği

Doç. Dr. Yalçın Çelik

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Prof. Dr. Alpay Çeliker

Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. S. Ebru Çengel Kültür

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı

Prof. Dr. Mualla Çetin

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Hematoloji Bilim Dalı

Dr. Öğr. Üyesi Benhur Şirvan Çetin

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı

Dr. Nilüfer Çetiner

Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Nazan Çetingöl

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Onkoloji Bilim Dalı
Emekli Öğretim Üyesi

Doç. Dr. Suzan Çınar

İstanbul Üniversitesi
Aziz Sancar Deneyisel Tıp Araştırma Enstitüsü
İmmünoloji Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Ceren Çıralı

Muş Devlet Hastanesi Neonatoloji Kliniği

Prof. Dr. Agop Çıtak

Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Yoğun Bakım Bilim Dalı

Uzm. Dr. Ceren Çiftçi Çetin

Sağlık Bilimleri Üniversitesi
İstanbul Kartal Dr Lütfi Kırdar Eğitim ve
Araştırma Hastanesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği

Prof. Dr. Ergin Çiftçi

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı

Prof. Dr. Ergün Çil

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Nazan Çobanoğlu

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı

Prof. Dr. Mahmut Çoker

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

Prof. Dr. Haluk Çokuğraş

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı

Prof. Dr. Funda Çorapcıoğlu

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Onkoloji Bölümü

Prof. Dr. Füsün Çuhadaroğlu

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı

Prof. Dr. Fügen Çullu Çokuğraş

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Ayhan Dağdemir

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Onkoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Buket Dalgıç

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalı

Doç. Dr. Nazan Dalgıç

Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve
Araştırma Hastanesi
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği

Prof. Dr. Şükran Darcan

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Feyza Darendeliler

İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Gülhis Deda

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Nöroloji Bilim Dalı
Emekli Öğretim Üyesi

Prof. Dr. Esen Demir

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı

Dr. Öğr. Üyesi Fadli Demir

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Hülya Demir

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Metin Demirkaya

Biruni Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Demet Demirkol

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Yoğun Bakım Bilim Dalı

Prof. Dr. M. Sadık Demirsoy

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Prof. Dr. Günnur Deniz

İstanbul Üniversitesi
Aziz Sancar Deneyisel Tıp Araştırma Enstitüsü
İmmünoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Özgür Deren

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Prof. Dr. Okşan Derinöz Gülerlyüz

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Acil Bilim Dalı

Prof. Dr. Orhan Derman

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Adolesan Bilim Dalı

Prof. Dr. Ömer Devicioğlu

Şişli Memorial Hastanesi
Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bölümü

Doç. Dr. İlker Devrim

İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve
Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği

Prof. Dr. Embiya Dilber

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Aygün Dindar

İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Ener Çağrı Dinleyici

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı

Prof. Dr. Eray Dirik

Yakın Doğu Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Nöroloji Bilim Dalı

Uzm. Dr. Melih Doğan

Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Çocuk Kardiyoloji Kliniği

Prof. Dr. Deniz Doğru Ersöz

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı

Prof. Dr. Figen Doğu

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk İmmünoloji ve Allerji Bilim Dalı

Öğr. Gör. Dr. Esra Döğrer

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Endokrinoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Murat Duman

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Acil Bilim Dalı

Prof. Dr. Nuray Duman

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Neonatoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Özlem Durmaz Uğurcan

İstanbul Üniversitesi Çapa Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Ali Dursun

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Metabolizma ve Beslenme Ünitesi

Prof. Dr. Oğuz Dursun

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Yoğun Bakım Bilim Dalı

Doç. Dr. Aysu Duyan Çamurdan

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Sosyal Pediatri Bilim Dalı

Prof. Dr. Bumin N. Dündar

Sağlık Bilimleri Üniversitesi
İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Ruhan Düşünsel

Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Prof. Dr. Ali Düzova

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Prof. Dr. İ. Zafer Ecevit

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları

Prof. Dr. Ayten Egemen

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Emekli Öğretim Üyesi

Prof. Dr. Rukiye Eker Ömeroğlu

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Mesiha Ekim

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Neslihan Ekşi Bozbulut

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalı

Doç. Dr. Nagehan Emiralioğlu

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı

Dr. Öğr. Üyesi Melike Emiroğlu Keser

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı

Prof. Dr. Ayşe Engin Arısoy

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Neonatoloji Bilim Dalı

Uzm. Dr. Meryem Erat Nergiz

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı Enstitüsü
Sosyal Pediatri Anabilim Dalı

Dr. Öğr. Üyesi Gizem Erbaş Ünverdi

Hacettepe Üniversitesi
Diş Hekimliği Fakültesi
Pedodonti Anabilim Dalı

Prof. Dr. Oya Ercan

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. M. Derya Erçal

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Genetik Bilim Dalı

Doç. Dr. Ela Erdem Erpal

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı

Uzm. Dr. Gülin Erdemir

İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve
Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Çocuk Gastroenteroloji Kliniği

Prof. Dr. Ayten Erdoğan

Serbest Hekim

Doç. Dr. Tuğba Erener Ercan

Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Ebru Ergenekon

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı

Uzm. Dr. Pınar Ergenekon

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı

Prof. Dr. Hacer Ergin

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Neonatoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. İnci Ergürhan İlhan

Bilkent Ankara Şehir Hastanesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Kliniği

Prof. Dr. Tülay Erkan

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Nilgün Erkek

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Acil Bilim Dalı

Uzm. Dr. Nesibe Eroğlu

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Prof. Dr. İlknur Erol

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi
Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama ve
Araştırma Merkezi Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Nöroloji Bilim Dalı

Dr. Elif Erolu Günay

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Betül Ersoy

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Refika Ersu

Toronto Üniversitesi
Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı
Toronto/Kanada

Prof. Dr. Deniz Ertem

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalı

Doç. Dr. Ulya Ertem

Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve
Araştırma Hastanesi
Çocuk Onkoloji Bölümü, Emekli

Prof. Dr. Halil Ertuğ

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Türkan Ertuğrul

Türk Kardiyoloji Vakfı

Prof. Dr. Erdinç Esen

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Aykut Eşki

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Allerji ve Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı

Uzm. Dr. Sanem Eşref

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı

Doç. Dr. Ş. Gülin Evinc

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı

Prof. Dr. Nurdan Evliyaoğlu

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Sosyal Pediatri Bilim Dalı

Prof. Dr. Olcay Evliyaoğlu

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Fatih Süheyl Ezgü

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı
Genetik Bilim Dalı

Doç. Dr. Kibriya Fidan

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Doç. Dr. Dilşad Foto Özdemir

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı

**Dr. Öğr. Üyesi Zeynep Gökçe
Gayretli Aydın**

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı

Prof. Dr. Yusuf Gedik

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Acun Gezer

Serbest Hekim

Uzm. Dr. Deniz Gezgin Yıldırım

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Mina Gharibzadeh Hızal

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı

Prof. Dr. Sarenur Gökben

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Nöroloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Gülnden Fatma Gökçay

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı

Prof. Dr. Gülbın Gökçay

İstanbul Üniversitesi Çocuk Sağlığı Enstitüsü
Sosyal Pediatri Anabilim Dalı

Doç. Dr. Yasemin Gökdemir

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı

Prof. Dr. Damla Gökşen Şimşek

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Nazlı Gönc

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Dicle Güç

Hacettepe Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü
Temel Onkoloji Anabilim Dalı
Emekli Öğretim Üyesi

Doç. Dr. E. Mahir Gülcan

Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar
Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Figen Gülen

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı

Prof. Dr. Elif Güler

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. H. Fulya Gülerman

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalı

Uzm. Dr. Belgin Gülhan

Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Hematoloji Onkoloji Eğitim
Araştırma Hastanesi
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği

Doç. Dr. Bora Gülhan

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

**Dr. Öğr. Üyesi Hayriye Hızarcıoğlu
Gülşen**

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalı

Doç. Dr. Mehmet Gündüz

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Beslenme ve Metabolizma Ünitesi

Prof. Dr. Hülya Günöz

İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı
Emekli Öğretim Üyesi

Prof. Dr. Emel Gür

İstanbul Üniversitesi
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Sosyal Pediatri Bilim Dalı

Prof. Dr. Figen Gürakan

Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Tülay Güran

Marmara Üniversitesi
Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Mustafa Hacimustafaoğlu

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı

Uzm. Dr. Perviz Hacıyev

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Prof. Dr. Olgu Hallıoğlu

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı
Emekli Öğretim Üyesi

Doç. Dr. Selda Hançerli Törün

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı

Uzm. Dr. Melih Hangül

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı

Prof. Dr. Koray Harmancı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk İmmünoloji ve Allerji Bilim Dalı

Prof. Dr. Alev Hasanoğlu

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı
Emekli Öğretim Üyesi

Prof. Dr. Enver Hasanoğlu

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Nefroloji Bilim Dalı
Emekli Öğretim Üyesi

Prof. Dr. Şenay Haspolat

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Nöroloji Bilim Dalı

Doç. Dr. Nevin Hatipoğlu

Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve
Araştırma Hastanesi
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği

Prof. Dr. Şükrü Hatun

Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Volkan Hazar

MSG Medstar Yıldız Hastanesi
Çocuk Onkoloji Bölümü

Prof. Dr. Selda Hızal Bülbül

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı Enstitüsü
Sosyal Pediatri Anabilim Dalı

Doç. Dr. Özden Özgür Horoz

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Yoğun Bakım Bilim Dalı

Prof. Dr. Dilara İçağasıoğlu

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Nöroloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Aydan İkinicioğulları

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk İmmünoloji ve Allerji Bilim Dalı

Prof. Dr. Talia İleri

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Hematoloji ve Bilim Dalı

Dr. Öğr. Üyesi Tülin İleri Keçeli

Hacettepe Üniversitesi
Diş Hekimliği Fakültesi
Pedodonti Anabilim Dalı

Prof. Dr. Erdal İnce

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı

Dr. Öğr. Üyesi Osman Tolga İnce

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Sosyal Pediatri Bilim Dalı

Prof. Dr. Zeynep İnce

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Neonatoloji Bilim Dalı

Öğr. Gör. Dr. Aslı İnci

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı

Prof. Dr. Gülersu İrken

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Hematoloji Bilim Dalı
Emekli Öğretim Üyesi

Prof. Dr. Ayhan Gazi Kalaycı

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Gökhan Kalkan

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Yoğun Bakım Bilim Dalı

Prof. Dr. Süleyman Kalman

Liv Hospital Ankara
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü

Uzm. Dr. Ayşe Kaman

Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve
Araştırma Hastanesi
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği

Prof. Dr. Ulunay Kanatlı

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Nurgün Kandemir

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı

Doç. Dr. Saliha Kanık Yüksek

Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Hematoloji Onkoloji Eğitim
Araştırma Hastanesi
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği

Prof. Dr. Savaş Kansoy

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Aydan Kansu

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Mehmet Kantar

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı

Op. Dr. Ahmet Yiğit Kaptan

Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve
Araştırma Hastanesi
Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği

Prof. Dr. Ateş Kara

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı

Doç. Dr. Soner Sertan Kara

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı

Doç. Dr. Ayşe Karaaslan

Sağlık Bilimleri Üniversitesi
İstanbul Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve
Araştırma Hastanesi
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği

Prof. Dr. Sevim Karaaslan

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Kardiyoloji Anabilim Dalı
Emekli Öğretim Üyesi

Prof. Dr. Bülent Karadağ

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı

Prof. Dr. Selmin Karademir

Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve
Araştırma Hastanesi
Çocuk Kardiyoloji Kliniği

Prof. Dr. Ceyda Karadeniz

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Onkoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Tevfik Karagöz

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Işık Karakaya

Bilgi Üniversitesi Psikoloji Bölümü

Prof. Dr. Fazilet Karakoç

Serbest Hekim

Prof. Dr. Elif Karakoç-Aydiner

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Pediatrik Allerji ve İmmünoloji Bilim Dalı

Uzm. Dr. Miray Karakoyun

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Özkan Karaman

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk İmmünoloji ve Allerji Bilim Dalı

Prof. Dr. Bülent Karapınar

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Yoğun Bakım Bilim Dalı

Prof. Dr. Gülsün Karasu

İstinye Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Hematoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Selda Karaayvaz

Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Sosyal Pediatri Bilim Dalı

Uzm. Dr. Adem Karbuz

Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği

Prof. Dr. Belde Kasap Demir

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Prof. Dr. Özgür Kasapçopur

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Doç. Dr. Çiğdem Seher Kasapkara

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

Prof. Dr. Erhun Kasırğa

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Salih Kavukçu

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Ayşe Derya Kaynak

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Adli Tıp Anabilim Dalı

Prof. Dr. Hülya Kayserili

Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Genetik Merkezi

Prof. Dr. Rejin Kebudi

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Sevgi Keleş

Necmettin Erbakan Üniversitesi
Meram Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Prof. Dr. Sabri Kemahlı

Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Prof. Dr. Mustafa Kendirci

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Endokrin ve Metabolizma Bilim Dalı

Prof. Dr. Tanıl Kendirli

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Yoğun Bakım Bilim Dalı

Doç. Dr. Eda Kepenekli Kadayifci

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı

Dr. Öğr. Üyesi Gonca Keskindemirci

İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Sosyal Pediatri Bilim Dalı

Doç. Dr. Ömer Kılıç

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı

Prof. Dr. Zübeyir Kılıç

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı
Emekli Öğretim Üyesi

Prof. Dr. Şebnem Kılıç-Gültekin

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
İmmünoloji ve Romatoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Erol Kınık

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Emekli Öğretim Üyesi

Doç. Dr. Ayça Kıyıkım

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Allerji ve İmmünoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Nural Kiper

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı

Prof. Dr. Emine Kocabaş

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı

Prof. Dr. Esin Koç

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Yenidoğan Bilim Dalı

Dr. Öğr. Üyesi Başak Koç Şenol

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
Klinik Onkoloji Anabilim Dalı
Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Gülendamar Koçak

Bahçeşehir Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı

Uzm. Dr. Tuba Koçkar

Sağlık Bakanlığı Şanlıurfa Çocuk Hastanesi
Çocuk Göğüs Hastalıkları Bölümü

Dr. Meda Kondolot

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Sosyal Pediatri Bilim Dalı

Prof. Dr. Nilgün Köksal

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Neonatoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Tolga Köroğlu

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Yoğun Bakım Bilim Dalı

Prof. Dr. Mehmet Köse

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı

Uzm. Dr. Seda Şirin Köse

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Solunum Alerji ve Klinik İmmünoloji
Bilim Dalı

Prof. Dr. Süheyla Köse

Serbest Hekim

Prof. Dr. Vedat Köseoğlu

Gülhane Askeri Tıp Akademisi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Onkoloji Bilim Dalı
Emekli Öğretim Üyesi

Uzm. Dr. Muhammet Köşker

Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bölümü

Prof. Dr. Serdar Kula

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Zarife Kuloğlu

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Sefer Kumandaş

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Nöroloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Abdullah Kumral

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Neonatoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Selim Kurtoğlu

Memorial Kayseri Hastanesi
Çocuk Endokrinoloji ve Neonatoloji Bölümü

Prof. Dr. Nilgün Kurucu

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Onkoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Zafer Kurugöl

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı

Prof. Dr. Arif Kut

Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı

Prof. Dr. Nurettin Onur Kutlu

İstanbul Kanuni Sultan Süleyman
Eğitim Araştırma Hastanesi
Çocuk Yoğun Bakım Kliniği

Prof. Dr. Tufan Kutlu

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Sedef Kutluk

Serbest Hekim

Prof. Dr. Tezer Kutluk

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Onkoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Necdet Kuyucu

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı

Prof. Dr. Semanur Kuyucu

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk İmmünoloji ve Allerji Bilim Dalı

Prof. Dr. Osman Küçükosmanoğlu

Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Şükrü Küçüködük

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Neonatoloji Bilim Dalı

Dr. Nilgün Kültürsay

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Neonatoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Necil Kütükçüler

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Aykut Lale

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Adli Tıp Anabilim Dalı

Dr. Öğr. Üyesi Fuat Laloğlu

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı

Doç. Dr. Timur Meşe

İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve
Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Çocuk Kardiyoloji Kliniği

Uzm. Dr. Ayşe Mete Yeşil

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Dr. Öğr. Üyesi Özge Metin Akcan

Necmettin Erbakan Üniversitesi
Meram Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı

Prof. Dr. Sevgi Mir

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Prof. Dr. Kamer Mutafoğlu

İzmir Ekonomi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Özlem Nalbantoğlu

İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve
Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Çocuk Endokrinoloji Kliniği

Prof. Dr. Nazmi Narin

Sağlık Bilimleri Üniversitesi
İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Çocuk Kardiyoloji Kliniği

Prof. Dr. Nejat Narlı

Özel Adana Metro Hastanesi
Neonatoloji Bölümü

Prof. Dr. Ahmet Nayır

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Nefroloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Olcay Neyzi

İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı
Emekli Öğretim Üyesi

Prof. Dr. Aytül Noyan

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Fatma Nur Öz

Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve
Araştırma Hastanesi
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği

Yard. Doç. Dr. Süheyla Ocak

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. M. Gönül Ogur

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Genetik Hastalıkları Bilim Dalı

Prof. Dr. Aynur Oğuz

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Onkoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Deniz Oğuz

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Velittin Oğuz

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

Prof. Dr. Emel Okulu

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Neonatoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Nurullah Okumuş

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi

Doç. Dr. İlyas Okur

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı

Prof. Dr. Vedat Okutan

Ankara Lokman Hekim Hastanesi
Çocuk Kardiyoloji Bölümü

Prof. Dr. Nur Olgun

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Rana Olguntürk

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı
Emekli Öğretim Üyesi

Prof. Dr. H. Barbaros Oral

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
İmmünoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Zerrin Orbak

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Hakan S. Orer

Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi
Farmakoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Fazıl Orhan

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk İmmünoloji ve Allerji Bilim Dalı

Prof. Dr. Sibel Oto

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

Prof. Dr. Nihal Oygür

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Doç. Dr. Yeşim Oymak

İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve
Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Kliniği

Uzm. Dr. Sevilay Öcal Demir

İstanbul Medeniyet Üniversitesi
Göztepe Eğitim Araştırma Hastanesi
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği

Prof. Dr. Esra Önal

Serbest Hekim

Prof. Dr. Gönül Öçal

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı
Emekli Öğretim Üyesi

Prof. Dr. Mehdi Süha Ögüt

Serbest Hekim

Prof. Dr. Nuray Öksüz Kanbur

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Ergen Sağlığı Bilim Dalı

Prof. Dr. Sedat Öktem

Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı

Prof. Dr. Ayşenur Ökten

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı
Emekli Öğretim Üyesi

Doç. Dr. Eda Karadağ Öncel

Sağlık Bilimleri Üniversitesi
İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği

Prof. Dr. H. Neslihan Önenli Mungan

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı

Prof. Dr. Ayşe Öner

Okan Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Prof. Dr. Naci Öner

Şişli Memorial Hastanesi
Çocuk Kardiyoloji Bölümü

Prof. Dr. Hale Ören

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Hematoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Rahmi Örs

Konya Medoya Hastanesi
Yenidoğan Yoğun Bakım Bölümü

Doç. Dr. Duygu Övünç Hacıhamdioğlu

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Prof. Dr. Fatih Özaltın

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Prof. Dr. Nazan Özbarlas

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı

Dr. Öğr. Üyesi Öykü Özbörü Aşkan

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Sosyal Pediatri Bilim Dalı

Doç. Dr. H. Nursun Özcan

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Radyoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Hilal Özcebe

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Halk Sağlığı Anabilim Dalı

Prof. Dr. Z. Birsin Özçakar

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Prof. Dr. Figen Özçay

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalı

Prof. Dr. H. Uğur Özçelik

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı

Prof. Dr. Durgül Özdemir

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Acil Bilim Dalı

Uzm. Dr. Halil Özdemir

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı

Prof. Dr. Ahmet Özen

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Pediatrik Allerji ve İmmünoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Hasan Özen

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Seza Özen

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Prof. Dr. Sema Özer

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı
Emekli Öğretim Üyesi

Prof. Dr. Funda Özgenç

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalı

Dr. Öğr. Üyesi Beste Özgür

Hacettepe Üniversitesi
Diş Hekimliği Fakültesi
Pedodonti Anabilim Dalı

Doç. Dr. Özlem Özgür Gündeşlioğlu

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı

Yard. Doç. Dr. Yasemin Özkale

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi
Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama ve
Araştırma Merkezi Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları Anabilim Dalı

Prof. Dr. Alp Özkan

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Behzat Özkan

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Hasan Özkan

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Gastroenteroloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Seyhan B. Özkan

Serbest Hekim

Prof. Dr. Tanju Özkan

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Ozan Özkaya

İstinye Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Nefroloji ve Romatoloji Bilim Dalı

Doç. Dr. Aslınur Özkaya Parlakay

Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Hematoloji Onkoloji Eğitim
Araştırma Hastanesi
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği

Prof. Dr. Ferda Özkinay

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı

Prof. Dr. Meral Özmen

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Nöroloji Bilim Dalı
Emekli Öğretim Üyesi

Prof. Dr. Elif N. Özmert

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Sosyal Pediatri Bilim Dalı

Prof. Dr. Alev Özön

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı

Uzm. Dr. Yasemin Özsürekcı

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı

Prof. Dr. Funda Öztunç

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Akif Muhtar Öztürk

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Gülyüz Öztürk

Acıbadem Fulya Hastanesi
Çocuk Hematoloji Bölümü

Prof. Dr. Mehmet Adnan Öztürk

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Prof. Dr. Yeşim Öztürk

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalı

Prof. Dr. İlgi Öztürk Ertem

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Gelişimsel Pediatri Bilim Dalı

Prof. Dr. A. Ruhi Özyürek

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı
Emekli Öğretim Üyesi

Prof. Dr. Ayşenur Paç

Liv Hospital Ankara
Çocuk Kardiyoloji Bölümü

Prof. Dr. Arzu Pampal

Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı

Prof. Dr. Ayten Pamukçu

Florence Nightingale İstanbul Hastaneleri
Çocuk Göğüs Hastalıkları Bölümü

Prof. Dr. Halit Pazarlı

Serbest Hekim

Prof. Dr. Ender Pehlivanoglu

İstanbul Kent Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Gastroenteroloji ve
Beslenme Bilim Dalı

Prof. Dr. Sevgi Pekcan

Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı

Prof. Dr. Yıldız Perk

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Neanotoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Aslı Pınar

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

Doç. Dr. İbrahim Etem Pişkin

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Yoğun Bakım Bilim Dalı

Doç. Dr. Meltem Polat

Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve
Araştırma Hastanesi
Çocuk Enfeksiyon Kliniği

Doç. Dr. Şükran Poyrazoğlu

İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. İsmail Reisli

Necmettin Erbakan Üniversitesi
Meram Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk İmmünoloji ve Allerji Bilim Dalı

Prof. Dr. Cansın Saçkesen

Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Allerji Bilim Dalı

Prof. Dr. Gül Sağın Saylam

Acıbadem Kadıköy Hastanesi
Çocuk Kardiyoloji Bölümü

Prof. Dr. Nurçin Saka

İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı
Emekli Öğretim Üyesi

Uzm. Dr. Enes Salı

Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Çocuk Enfeksiyon Bölümü

Prof. Dr. Nuran Salman

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Enfeksiyon ve İmmünoloji Bilim Dalı
Emekli Öğretim Üyesi

Prof. Dr. İ. Levent Saltık

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı
Emekli Öğretim Üyesi

Prof. Dr. İnci Nur Saltık Temizel

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Nihat Sapan

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk İmmünoloji ve Allerji Bilim Dalı

Uzm. Dr. Ebru Sarıbeyoğlu

Bağcılar Medipol Mega Üniversite Hastanesi
Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bölümü

Prof. Dr. Ümit Sarıcı

Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Neonatoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Ayşe Sarıoğlu

Acıbadem Bakırköy Hastanesi
Çocuk Kardiyoloji Bölümü

Prof. Dr. Güher Saruhan-Direskeneli

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
Fizyoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Mehmet Satar

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Prof. Dr. E. Ulaş Saz

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Acil Bilim Dalı

Prof. Dr. Ayşe M. Selimoğlu

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Serap Semiz

Acıbadem Sağlık Grubu, İstanbul
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Çocuk Endokrinoloji Bölümü

Prof. Dr. Ayşe Serdaroğlu

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Nöroloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Betül Sevinir

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Hatice Serap Sivri

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Metabolizma ve Beslenme Ünitesi

Prof. Dr. Ayper Somer

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı

Prof. Dr. Tarkan Soygür

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Prof. Dr. F. Mürşan Sönmez

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Nöroloji Bilim Dalı
Emekli Öğretim Üyesi

Prof. Dr. Ferah Sönmez

Aydın Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Prof. Dr. Oğuz Söylemezoğlu

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Fatih Suna

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalı

Doç. Dr. Murat Sütçü

İstinye Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı

Uzm. Dr. Zümrüt Şahbudak

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı

Prof. Dr. Figen Şahin Dağlı

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Sosyal Pediatri Bilim Dalı

Prof. Dr. Gürses Şahin

Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve
Araştırma Hastanesi
Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Kliniği

Doç. Dr. Ümit Murat Şahiner

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Allerji Bilim Dalı

Prof. Dr. Hakan Şatıroğlu

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı
Emekli Öğretim Üyesi

Uzm. Dr. Gül Şeker

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Bülent Enis Şekerel

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Allerji Bilim Dalı

Dr. Semra Şen

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı

Prof. Dr. E. Ertuğrul Şener

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Alpaslan Şenköylü

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı

Op. Dr. Mehmet Selçuk Şenol

Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği

Prof. Dr. Gülnar Şensoy

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı

Prof. Dr. Esra Şevketoğlu

Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma
Hastanesi Çocuk Yoğun Bakım Kliniği

Prof. Dr. Zeynep Şıklar

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Aykın Şimşek

Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Pelin Özlem Şimşek Kiper

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Pediatrik Genetik Bilim Dalı

Prof. Dr. Nurdan Taçyıldız

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Zeynep Tamay

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
Çocuk Allerji Bilim Dalı

Prof. Dr. Mustafa Özgür Tan

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Prof. Dr. Ayşe Tana Aslan

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı

Doç. Dr. Gönül Tanır

Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve
Araştırma Hastanesi
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği

Prof. Dr. Feridun Cahit Tanyel

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı

Prof. Dr. Atilla Tanyeli

Şişli Memorial Hastanesi
Çocuk Onkoloji Bölümü

Prof. Dr. Fatoş Tanzer

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı
Emekli Öğretim Üyesi

Doç. Dr. Anıl Tapısız

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı

Prof. Dr. Ömer Tarım

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. H. Ali Taşdemir

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Nöroloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Hasan Tekgül

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Nöroloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Deniz Tekin

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Acil Bilim Dalı

Doç. Dr. Mustafa Tekin

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Klinik Moleküler Patolojisi ve
Genetik Bilim Dalı

Prof. Dr. Neslihan Tekin

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Neonatoloji Ünitesi

Prof. Dr. Özlem Tekşam

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Acil Bilim Dalı

Prof. Dr. Hasan Tezer

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı

Uzm. Dr. Gülperi Timurtaş Dayar

Tekirdağ Devlet Hastanesi
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği

Prof. Dr. Kürşat Tokel

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Acil Bilim Dalı

Op. Dr. Mehmet Ali Tokgöz

Ankara Ceza İnfaz Kurumları
Kampüs Devlet Hastanesi
Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği

Prof. Dr. Hayati Tolun

Serbest Hekim

Dr. Öğr. Üyesi Ayşe Tolunay Oflu

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

Prof. Dr. Ali Kemal Topaloğlu

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Haluk Topaloğlu

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Nöroloji Bilim Dalı

Doç. Dr. Rezan Topaloğlu

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Prof. Dr. Meral Topçu

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Nöroloji Bilim Dalı
Emekli Öğretim Üyesi

Doç. Dr. Seda Topçu

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Sosyal Pediatri Bilim Dalı

Doç. Dr. Yasemin Topçu

İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Nöroloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Ayşe Tosun

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Nöroloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Sibel Tulgar Kınık

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı
Emekli Öğretim Üyesi

Öğr. Gör. Dr. Ceyda Tuna Kırsacıoğlu

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalı

Prof. Dr. F. Sedef Tunaoğlu

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Ayfer Tuncer

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Allerji Bilim Dalı
Emekli Öğretim Üyesi

Prof. Dr. Ergül Tunçbilek

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Genetik Ünitesi ve Tıbbi Genetik
Anabilim Dalı Emekli Öğretim Üyesi

Uzm. Dr. Tuğçe Tural Kara

Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği

Prof. Dr. Güzide Turanlı

İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Nöroloji Bilim Dalı
Emekli Öğretim Üyesi

Prof. Dr. Mehmet Turgut

Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı

Prof. Dr. Ercan Tutar

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Nilden Tuysun

Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve
Araştırma Hastanesi
Çocuk Acil Kliniği

Doç. Dr. Özlem Tüfekçi

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Hematoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Ali Rıza Tümer

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Adli Tıp Anabilim Dalı

Prof. Dr. Leyla Tümer

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı

Prof. Dr. Gökhan Tümgör

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalı

Doç. Dr. Özden Türel

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı

Prof. Dr. Mehmet Atilla Türkmen

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Dr. Canan Türkyılmaz

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Yenidoğan Bilim Dalı

Prof. Dr. Tomris Türmen

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Yenidoğan Bilim Dalı
Emekli Öğretim Üyesi

Prof. Dr. Beyhan Tüysüz

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Genetik Bilim Dalı

Prof. Dr. Birsen Uçar

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Tayfun Uçar

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Serpil Uğur Baysal

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Sosyal Pediatri Bilim Dalı

Prof. Dr. Ümit Uğşal

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi
Dermatoloji Anabilim Dalı

Op. Dr. Coşkun Ulucaköy

Dr. Abdurrahman Yurtaslan
Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği

Prof. Dr. Berna Uluğ

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Psikiyatri Anabilim Dalı

Prof. Dr. Betül Ulukol

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Sosyal Pediatri Bilim Dalı

Prof. Dr. Nafiye Urgancı

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye
Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Çocuk Gastroenteroloji Bölümü

Prof. Dr. Serap Utaş

Acıbadem Fulya Hastanesi
Deri Hastalıkları Bölümü

Doç. Dr. G. Eda Utine

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

Prof. Dr. Zeynep Seda Uyan

Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı

Uzm. Dr. Emel Uyar

Marmara Üniversitesi
Pendik Eğitim Araştırma Hastanesi
Çocuk Yoğun Bakım Bilim Dalı

Prof. Dr. Vedat Uygun

İstinye Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Hematoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Meryem Uzamış Tekçiçek

Hacettepe Üniversitesi
Diş Hekimliği Fakültesi
Pedodonti Anabilim Dalı

Prof. Dr. Nevin Uzuner

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Solunum Allerji ve İmmünoloji
Bilim Dalı

Uzm. Dr. Nazan Ülgen Tekerek

Van Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi

Prof. Dr. Zülal Ülger

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı

Dr. Öğr. Üyesi Dilek Ünal

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı

Prof. Dr. Emel Ünal

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Ö. Faruk Ünal

Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı

Prof. Dr. Şule Ünal

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Hematoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Ayca Ünalp

İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve
Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Çocuk Nöroloji Kliniği

Prof. Dr. Ali Varan

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Onkoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Fadıl Vardar

Sanko Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Dr. Öğr. Üyesi Sevtap Velipaşaoğlu

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Sosyal Pediatri Bilim Dalı

Doç. Dr. Bilge Volkan Salancı

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nükleer Tıp Anabilim Dalı

Prof. Dr. Sebahattin Vurucu

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Eğitim
Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Nöroloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Raşit Vural Yağcı

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Ayten Yakut

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Nöroloji Bilim Dalı
Emekli Öğretim Üyesi

Prof. Dr. Bilgehan Yalçın

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Onkoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Ebru Yalçın

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı

Prof. Dr. S. Songül Yalçın

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Sosyal Pediatri Bilim Dalı

Prof. Dr. Fatoş Yalçınkaya

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Doç. Dr. Nilüfer Yalındağ Öztürk

Marmara Üniversitesi
Pendik Eğitim Araştırma Hastanesi
Çocuk Yoğun Bakım Bilim Dalı

Dr. Öğr. Üyesi Yöntem Yaman

Bağcılar Medipol Mega Üniversite Hastanesi
Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bölümü

Uzm. Dr. Emine Olcay Yasa

İstanbul Medeniyet Üniversitesi
Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği

Prof. Dr. Gülsan Yavuz

Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı

Uzm. Dr. Burcu Yazıcıoğlu

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Doç. Dr. Nazik Yener

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Yoğun Bakım Bilim Dalı

Prof. Dr. Akif Yeşilipek

Antalya Medical Park Hastaneleri
Çocuk Hematoloji ve Kemik İliği Nakli
Bölümü

Doç. Dr. Gül Yeşiltepe Mutlu

Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı

Dr. Haluk Yetkin

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı
Emekli Öğretim Üyesi

Uzm. Dr. Mahmut Şerif Yıldırım

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Adli Tıp Anabilim Dalı

Prof. Dr. İnci Yıldız

Şişli Memorial Hastanesi
Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bölümü

Prof. Dr. R. Dinçer Yıldızdaş

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Yoğun Bakım Bilim Dalı

Prof. Dr. Dilek Yılmaz Çiftdoğan

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı

Prof. Dr. Gonca Yılmaz

Karabük Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Prof. Dr. Hayri Levent Yılmaz

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Acil Bilim Dalı

Prof. Dr. Mustafa Yılmaz

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Allerji ve İmmünoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Özge Yılmaz

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk İmmünoloji ve Alerjik Hastalıklar
Bilim Dalı

Prof. Dr. Şule Yiğit

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Neonatoloji Bilim Dalı

Uzm. Dr. Tamer Yoldaş

Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve
Araştırma Hastanesi
Çocuk Kardiyoloji Kliniği

Prof. Dr. Murat Yurdakök

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Neonatoloji Bilim Dalı

Uzm. Dr. Ali Yurtseven

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Acil Bilim Dalı

Prof. Dr. Aysel Yüce

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Bilgin Yüksel

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Endokrinoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Hasan Yüksel

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk İmmünoloji ve Alerjik Hastalıklar
Bilim Dalı

Dr. Lebriz Yüksel Soycan

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı
Emekli Öğretim Üyesi

Prof. Dr. Bülent Zülfikar

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı

İÇİNDEKİLER

CİLT 1

BÖLÜM I

ÇOCUK HEKİMLİĞİ TARİHİ 1

Bölüm Editörü: Murat Yurdakök

BÖLÜM II

ÖYKÜ-FİZİK MUAYENE. 7

Bölüm Editörü: M. Sadık Demirsoy

BÖLÜM III

BESLENME 25

Bölüm Editörü: Alev Hasanoğlu

1. Bebek ve Çocuklarda Protein-Enerji Gereksinimleri 27
2. Vitaminler 30
3. Anne Sütü ile Beslenme 46
4. Tamamlayıcı Beslenme. 51
5. Ağır Protein Enerji Malnütrisyonu. 54
6. Çocukluk Çağında Obezite 65
7. Çocuklarda Enteral Beslenme 74
8. Çocuklarda Parenteral Beslenme 76

BÖLÜM IV

SIVI-ELEKTROLİT DENGESİ. 79

Bölüm Editörü: Oğuz Söylemezoğlu

1. Çocuklarda Sıvı ve Elektrolit Bozuklukları 81
2. Sıvı Elektrolit Tedavisi 88
3. Asit-Baz Denge Bozuklukları 95

BÖLÜM V

SOSYAL PEDIATRİ. 101

Bölüm Editörü: Gülbin Gökçay

1. Pediatrik Epidemiyoloji ve Çocuk Sağlığı Ölçütleri 103
2. Çocuk Sağlığı Hizmetleri 110
3. Okul Sağlığı 113
4. Çocuk Sağlığı İzlemi 116
5. Aşılamalar 147
6. Emzirme Danışmanlığı 176
7. Güç Koşullardaki Çocuğun Sağlığı 182
8. Çocuk İstismarı ve İhmali 189
9. Çevre ve Çocuk Sağlığı 193
10. Basın Yayının Çocuk Sağlığına Etkileri 202
11. Çocukluk Çağında Yaralanmaların Kontrolü 206
12. Çocuk Hakları 211

BÖLÜM VI

GENETİK. 219

Bölüm Editörü: Ergül Tunçbilek

1. Pediatride Genetik. 221
2. Genetik Hastalıkların Moleküler Temeli 223
3. Klasik Kalıtım Şekilleri 235
4. Klasik Olmayan Kalıtım Şekilleri 242
5. Kromozom Hastalıkları 251
6. Dismorfoloji 272
7. İskelet Displazilerine Klinik Yaklaşım 280
8. Zihinsel/Gelişimsel Yetersizlikler 295
9. Prenatal Tanı ve Genetik Danışma 300

BÖLÜM VII

ENFEKSİYON HASTALIKLARI. 305

Bölüm Editörü: Emin Sami Arısoy

1. Genel Bağışıklama İlke ve Uygulamaları 307
2. Edilgen (Pasif) Bağışıklama 320
3. Aşılama (Etkin) Bağışıklama 322
4. T.C. Sağlık Bakanlığı 2019 Türkiye Ulusal Aşılama Çizelgesi. 324
5. Gecikilmiş Durumlarda Aşılama 326
6. İmmün Yetmezlikte Aşılama 330
7. İmmün Düzenleyici Sağaltım Öncesi ve Sonrasında Aşılama 335
8. Allerji Varlığı ya da Olasılığında Aşılama 338
9. Ateş 340
10. Odak Saptanamayan Ateş 344
11. Nedeni Bilinmeyen Ateş 349
12. Sepsis ve Septik Şok 355
13. Toksik Şok Sendromu 369
14. Lenf Düğümü Büyümesi 373
15. Uvulit 380
16. Larenjit, Laringotrakeit (Krup) ve Bakteriyel Trakeit 383
17. Konjonktivit 387
18. Gözçukuru ve Çevresi Enfeksiyonları 394
19. Plörezi ve Ampiyem 399
20. Akut A Hepatiti 406
21. Akut E Hepatiti 409
22. B Hepatiti Virüsü Enfeksiyonlu Anne Bebeği 410
23. C Hepatiti Virüsü Enfeksiyonlu Anne Bebeği 412
24. Akut -Virüs Nedenli-Gastroenterit. 417
25. Akut Apandisit 420
26. Arabezi Dermatiti (Pişik) ve Enfeksiyon 424
27. Vulvovajinit 427
28. Cinsel Kötüye Kullanımda Enfeksiyon Hastalıkları 429
29. Meningoensefalit 433
30. Deri ve Yumuşak Doku Enfeksiyonları 444
31. PFAPA (Periyodik Ateş, Aftöz Stomatit, Farenjit, Adenit) Hastalığı 451
32. İmmün Yetmezlik Olasılığında Değerlendirme 454
33. İmmün Sistemi Baskılanmış Hastalarda Enfeksiyonlar 457
34. Sağlık Hizmeti İlişkili Enfeksiyonlar 465
35. Enfeksiyon Nedenli Besin Zehirlenmeleri. 469
36. Koagülaz Pozitif Stafilokok Enfeksiyonları 472

37. Koagülaz Negatif Stafilokok Enfeksiyonları	478
38. Pnömonokok Enfeksiyonları ve Pnömonokok Aşılı	480
39. A Grubu Streptokok Enfeksiyonları	485
40. Kızıl	494
41. Grup B Streptokoklar (Streptococcus Agalacticae)	497
42. A ve B Grupları Dışı Streptokoklar ve Enterokoklar	497
43. Difteri	497
44. Listeriya Monositogeneze	498
45. Aktinomikoz	499
46. Nokardiyoz	499
47. Şarbon (Antraks)	501
48. Verem Enfeksiyonu ve Verem Hastalığı	507
49. Mycobacterium Tuberculosis Dışı Mikobakteri Enfeksiyonları	519
50. Cüzzam (Lepra, Hansen Hastalığı)	525
51. Meningokok Enfeksiyonları ve Meningokok Aşılı	529
52. Gonokok Enfeksiyonları	538
53. Haemophilus İnfluenzae Enfeksiyonları	542
54. Boğmaca (Bordetella Pertussis)	545
55. Salmonella Enfeksiyonları	548
56. Shigella Enfeksiyonları	557
57. Escherichia Coli Enfeksiyonları	560
58. Klebsiella Enfeksiyonları	562
59. Kolera	566
60. Kamplobakter Enfeksiyonları	567
61. Yersinia Enfeksiyonları	568
62. Aeromonas Enfeksiyonları	570
63. Psödomonas, Burkholderia ve Stenotrophomonas Enfeksiyonları	571
64. Tularemi	574
65. Bruselloz	575
66. Lejyonella Enfeksiyonları	576
67. Kedi Tirmığı Hastalığı (Bartonella Henselae)	577
68. Helicobacter pylori Enfeksiyonu	578
69. Anaerobik Bakteri Enfeksiyonları	586
70. Sifiliz (Frengi)	591
71. Cinsel Yol Dışı (Venereal Olmayan) Trepanoma Enfeksiyonları	598
72. Leptospiroz	601
73. Lyme Hastalığı	604
74. Yineleyen Ateş	612
75. Mikoplazma ve Üroplazma Enfeksiyonları	613
76. Klamidya Enfeksiyonları	618
77. Riketsiya Enfeksiyonları	626
78. Çocuklarda Mantar Enfeksiyonları	629
79. Pnömosistis Enfeksiyonları	636
80. Mukormikoz	639
81. Kızamık Virüsü Enfeksiyonları	644
82. Kızamıkçık Virüsü Enfeksiyonları	647
83. Kabakulak	650
84. Poliovirus Enfeksiyonları	652
85. Poliovirus Dışı Enterovirus Enfeksiyonları	655
86. Parvovirus B19 Enfeksiyonları	659
87. Herpes Simpleks Virüsü (HSV)-1 ve HSV-2 Enfeksiyonları	662
88. Varisella-Zoster Virüs Enfeksiyonları	668
89. Epstein-Barr Virüsü Enfeksiyonları	673
90. Sitomegalovirüs Enfeksiyonları	679
91. Herpesvirüs 6 ve 7 Enfeksiyonları	686
92. Herpesvirüs 8 Enfeksiyonları	688
93. İnfluenza	690
94. Parainfluenza Virüs Enfeksiyonları	696
95. Respiratuar Sinsiyal Virüsü Enfeksiyonları	698
96. Metapneumovirüs Enfeksiyonları	704
97. Adenovirüs	706
98. Rinovirüs	709
99. Koronavirüs Enfeksiyonları	710
100. Rotavirüs Enfeksiyonları	712
101. İnsan (Human) Papillomavirüsü	716
102. Arbovirüsler	719

103. Kırım Kongo Kanamalı Ateşi	720
104. Sarı Humma	722
105. Dengue Ateşi	723
106. Lenfositik Koriomenenjit Virüsü Enfeksiyonu	725
107. Kuduz	726
108. Ebola Virüs Enfeksiyonu	731
109. İnsan İmmün Yetersizlik Virüsü (HIV) Enfeksiyonu ve Edinsel İmmün Yetersizlik Sendromu (AIDS)	733
110. Zika Virüsü Enfeksiyonu	745
111. HIV Enfeksiyonunda ve AIDS'te Sağaltım	747
112. Amebiyaz	749
113. Giardiya	751
114. Kriptosporidyum Enfeksiyonu	754
115. Balantidiya	756
116. Trikomoniyaz (Trichomonas vaginalis)	757
117. Layşmanyaz	758
118. Sıtma (Malaria)	767
119. Babesiyoz (Babesia)	777
120. Tripanozomiyaz	779
121. Toksoplazmoz	783
122. Askariyaz	790
123. Kancalı Solucan Hastalıkları	792
124. Trişüriyaz	794
125. Kıl Kurdu Hastalığı (Enterobiyaz)	795
126. Strongiloidiyaz	797
127. Hidatik Kist Hastalığı (Ekinokokkoz)	799
128. Lenfatik Filariyaz	802
129. Toksokariyaz	804
130. Trişinoz	808
131. Şerit Hastalıkları (Teniyaz ve Sistiserkoz)	811
132. Karaciğer Sülükleri	813
133. Akciğer Sülükleri	815
134. Bağırsak ve İşeme-Üreme Sistemleri Sülükleri-Şistozomiyazis-Bilharziyaz	817
135. Bitlenme	819
136. Uyuş	821
137. Enfeksiyon Hastalıklarının Laboratuvar Tanısı	824
138. Akılcı Antibiyotik Kullanımı	839
139. Bakteri Karşıtı İlaçlar: Antibiyotikler ve Antibiyotik Sağaltımı	844
140. Antibiyotik Allerjisi	858
141. Mikobakteri Karşıtı Antibiyotikler	860
142. Virüs Karşıtı İlaçlar	868
143. İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü (HIV) Karşıtı İlaçlar	879
144. Mantar Karşıtı İlaçlar	883
145. Asalak Karşıtı İlaçlar	889
146. Çocuk Enfeksiyon Hastalıklarında Probiyotik Kullanımı	900
147. Temas Sonrası Korunma (Profilaksi)	904
148. Yaralanma Sonrası Yaklaşım ve Tetanoz Korunması (Profilaksi)	914
149. Hayvan Teması Sonrası Yaklaşım ve Kuduz Korunması	917
150. Cerrahi Korunma (Profilaksi)	924
151. Bakteri Endokarditi Korunması (Profilaksi)	927
152. Yenidoğan Konjonktivitinin Önlenmesi	930
153. Sağlık Hizmetleri ile İlişkili Enfeksiyonların Kontrolü	931
154. Çocuk Bakımı Ortamları ve Bulaşıcı Hastalıklar	940
155. Uluslararası Çocuk Yolcular İçin Öneri ve Önlemler	948
156. Türkiye'de ve Dünyada Bildirimi Zorunlu Enfeksiyon Hastalıkları	950

BÖLÜM VIII

YENİDOĞAN959

Bölüm Editörü: Esin Koç

1. Dünyada ve Ülkemizde Yenidoğan Sağlığı	961
2. Genetik Danışma ve Prenatal Tanı	963
3. Fetal İzlem, Prenatal Değerlendirme	968
4. Riskli Yenidoğanlar	971

5. Yenidoğanda Canlandırma	978
6. Perinatal Asfiksi ve Mekanik Doğum Travmaları	985
7. Yenidoğanın Değerlendirilmesi	993
8. Yenidoğanın Bebeklerin Enteral ve Parenteral Beslenmesi	1000
9. Yenidoğanda Sıvı- Elektrolit Tedavisi	1007
10. Karbonhidrat Dengesi	1011
11. Yenidoğanlarda Kalsiyum Fosfor Dengesi ve Osteopeni	1014
12. Enfeksiyon Hastalıkları: Sepsis, İntrauterin Enfeksiyonlar	1020
13. Solunum Sistemi Hastalıkları	1026
14. Yenidoğanda Akut Böbrek Yetmezliği	1044
15. Yenidoğanda Hipertansiyon	1045
16. Yenidoğanda Hipotansiyon	1046
17. Gastrointestinal Sistem Hastalıkları	1047
18. Yenidoğanın Hematolojik Hastalıkları	1051
19. Yenidoğan Sarılığı	1060
20. İmmün-İmmün Olmayan Hidrops Fetalis	1073
21. Yenidoğan Konvülsiyonları	1078
22. Prematüre Sorunları Bakım İzlem İlkeleri	1086
23. Riskli Yenidoğanların Erken ve Uzun Süreli İzlemi	1090
24. Yenidoğanda Ağrı	1093

BÖLÜM IX**METABOLİZMA 1099***Bölüm Editörü: Alev Hasanoğlu*

1. Tanı ve Tedavide Genel Prensipler	1101
2. Karbonhidrat Metabolizması Bozuklukları	1109
3. Mitokondriyal Enerji Metabolizması Bozuklukları	1128
4. Aminoasit Metabolizması Bozuklukları	1142
5. Biotin Metabolizması Bozuklukları	1164
6. Nörotransmitter Bozuklukları	1167
7. Lipid ve Safra Asit Metabolizması	1174
8. Hem Metabolizması Bozuklukları/ Porfiriler	1178
9. Lizozomal Hastalıklar	1182
10. Peroksizomal Hastalıklar	1195
11. Konjenital Glikozilasyon Bozuklukları	1198

BÖLÜM X**SOLUNUM SİSTEMİ HASTALIKLARI 1209***Bölüm Editörleri: H. Uğur Özçelik, Deniz Doğru Ersöz*

1. Solunum Sisteminin Gelişimi, Yapısal ve Fonksiyonel Özellikleri	1211
2. Solunum Sistemi Hastalıklarında Hikaye ve Fizik Muayene	1214
3. Solunum Sistemi Hastalıkları Tanısında Kullanılan Testler	1219
4. Solunum Sistemi Hastalıklarının Tanısında Kullanılan Radyolojik Yöntemler	1228
5. Toraks İskelet Anomalileri	1235
6. Konjenital Akciğer Anomalileri	1237
7. Prematürenin Kronik Akciğer Hastalığı	1241
8. Üst Solunum Yolu Hastalıkları: Burun, Larinks, Farinks, Trakea Anomalileri, Enfeksiyonları	1247
9. Alt Solunum Yolu Enfeksiyonları	1256
10. Tüberküloz ve Tüberküloz Dışı Mikobakteri Enfeksiyonları	1265
11. Plevra Hastalıkları	1276
12. Hidatik Kist Hastalığı	1279
13. Bronşektazi	1283
14. Kistik Fibrozis	1289
15. Primer Siliyer Diskinezi	1298
16. Atektazi	1303
17. Amfizem ve Alfa-1 Antitripsin Eksikliği	1307
18. Pulmoner Ödem	1311
19. Pulmoner Hipertansiyon	1314
20. Pulmoner Tromboemboli	1319
21. Çocukluk Çağında Pulmoner Hemoraji, Hemoptizi ve Pulmoner Hemosiderozis	1321

22. İnterstisyel Akciğer Hastalıkları	1328
23. Eozinofilik Akciğer Hastalıkları	1333
24. Hipersensitivite Pnömonisi	1337
25. Pulmoner Alveolar Proteinozis ve Pulmoner Alveolar Mikrolitiazis	1340
26. Sarkoidoz	1342
27. Solunum Yetmezliği ve Tedavisi	1346
28. Aspirasyon Sendromları/Gastroözefageal Reflü	1349
29. Yabancı Cisim Aspirasyonları	1351
30. Çocuklarda Uykuda Solunum Bozuklukları	1355
31. Nöromusküler Hastalıklarda Solunum Sistemi Bulguları	1359
32. Sistemik Hastalıkların Akciğer Tutulumu	1368

BÖLÜM XI**KARDİYOLOJİ 1381***Bölüm Editörü: Alpay Çeliker*

1. Kardiyak Gelişme	1383
2. Fetal – Neonatal Dolaşım	1388
3. Kardiyovasküler Sistemin Değerlendirilmesi	1392
4. Konjenital Kalp Hastalıkları	1431
5. Pulmoner Hipertansiyon	1487
6. Konjenital Kalp Hastalıklarında Genel Tedavi Prensipleri	1489
7. Çocukluk Çağında Sık Rastlanan Ritm Problemleri: Tanı ve Tedavisi	1493
8. Kazanılmış Kalp Hastalıkları	1502
9. Kardiyomiopati	1510
10. Göğüs Ağrısı	1515
11. Enfektif Endokardit	1518
12. Miyokardit	1521
13. Perikarditler	1524
14. Çocuklarda Kalp Tümörleri	1527
15. Kalp Yetersizliği	1529
16. Kalp Transplantasyonu	1533

CİLT 2**BÖLÜM XII****SİNDİRİM SİSTEMİ 1537***Bölüm Editörü: Aydan Kansu*

1. Sindirim Sistemi	1539
2. Karaciğer ve Safra Yolları	1589
3. Pankreas İşlevleri ve Hastalıkları	1639
4. Periton Hastalıkları	1644
5. Sindirim Sistemi Girişimsel İşlemleri	1648
6. Beslenme Destek Tedavileri	1652
7. Organ Nakilleri	1657
8. Anorektal Malformasyonlar	1660
9. Anüs ve Rektumun Diğer Hastalıkları	1667

BÖLÜM XIII**NEFROLOJİ 1671***Bölüm Editörü: Oğuz Söylemezoğlu*

1. Böbrek Anatomisi ve Fizyolojisi	1673
2. Böbrek Fonksiyon Testleri	1682
3. Radyolojik Görüntüleme	1686
4. İdrarın Değerlendirilmesi	1689
5. Hematüri	1694
6. Proteinüri	1697
7. Poliüri	1701
8. Ödem	1703
9. Akut Glomerulonefrit	1705

10. Proteinüri ve Nefrotik Sendrom	1711
11. Doğuştan Böbrek Anormallikleri	1721
12. Kalıtsal Glomerüler Hastalıklar	1726
13. Çocukluk Çağı Hipertansiyonu	1731
14. Renal Tübüler Asidoz	1741
15. Bartter Benzeri Sendromlar	1749
16. Sistinozis	1751
17. Nefrojenik Diabetes İnsipidus	1753
18. Tübülointerstisiyel Nefrit	1755
19. Üriner Sistem Enfeksiyonları	1758
20. Akut Böbrek Hasarı	1765
21. Kronik Böbrek Yetmezliği	1773
22. Böbrek Yetmezliğinde İlaç Dozları	1777
23. Çocuklarda Renal Replasman Tedavisi	1782
24. Enürezis	1785
25. Nörojenik Olmayan Alt Üriner Sistem (İşeme) Bozuklukları	1790
26. Nörojenik Alt Üriner Sistem Bozuklukları-Nörojenik Mesane	1793
27. Çocuklarda Üriner Obstrüksiyonlar	1797
28. Yoğun Bakımda Nefrolojik Sorunlar	1801
29. Yenidoğan Döneminde Nefroloji	1805

BÖLÜM XIV

HEMATOLOJİ 1809

Bölüm Editörü: Sema Anak

1. Hematopoetik Sistem	1811
2. Yenidoğan Hematolojisi	1815
3. Anemiler	1820
4. Hemorajik ve Trombotik Hastalıklar	1852
5. Lenfadenopati	1870
6. Splenomegali	1872
7. Lösemiler	1874
8. Destek Tedavileri	1882
9. Sistemik Hastalıklarda Hematolojik Bulgular	1893

BÖLÜM XV

ONKOLOJİ 1905

Bölüm Editörü: Canan Akyüz

1. Çocukluk Çağı Kanserlerinin Epidemiyolojisi	1907
2. Moleküler Patogenez	1910
3. Çocukluk Çağı Kanserlerine Tanısal Yaklaşım	1912
4. Tedavi Prensipleri ve Kemoterapötikler	1916
5. Hodgkin Lenfoma	1919
6. Çocukluk Çağı Hodgkin Dışı Maliylen Lenfomaları	1922
7. Santral Sinir Sistemi Tümörleri	1933
8. Nöroblastom	1937
9. Böbrek Tümörleri	1941
10. Yumuşak Doku Sarkomları	1948
11. Maliylen Kemik Tümörleri	1953
12. Retinoblastom	1959
13. Çocukluk Çağının Germ Hücreli Tümörleri	1963
14. Histiositozlar	1968
15. Karaciğer Tümörleri	1969
16. Karsinomlar	1972
17. Çocukluk Çağında Nadir Görülen Tümörler	1976
18. Benign Tümörler	1983
19. Lenfadenopatiler	1990
20. Çocukluk Çağı Solid Tümörlerinde Kemik İliği ve Periferik Kök Hücre Transplantasyonu	1992
21. Lenfomalarda Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu	1994
22. Metabolik Aciller	1997
23. Nötropenik Ateş	2000
24. Onkolojik Aciller Destek Tedavileri Büyüme Faktörleri Endikasyonu ve Kullanımı	2002

25. Onkolojik Hastalarda Kan ve Kan Ürünlerinin Uygulanması	2004
26. Kanserli Çocuklarda Ağrı ve Yönetimi	2007
27. Onkolojik Hastalarda Bulantı ve Kusma	2009
28. Kanserli Çocukta Nutrisyon	2010
29. Pediatrik Onkolojik Hastalarda Aşılama ve Aşı Takvimi	2013
30. Onkolojik Tedavilerin Geç Yan Etkileri	2015

BÖLÜM XVI

ENDOKRİNOLOJİ 2019

Bölüm Editörü: Merih Berberoğlu

1. Hipotalamus ve Hipofiz Hastalıkları	2021
2. Tiroid Hastalıkları	2038
3. Paratiroid Hastalıkları	2051
4. Adrenal Hastalıklar	2058
5. Çocuklarda Diabetes Mellitus	2087
6. Hipoglisemi	2108
7. Metabolik Kemik Hastalıkları	2116
8. Büyümenin Değerlendirilmesi ve Boy Kısıklıkları	2129
9. Puberte ve Puberte Bozuklukları	2146
10. Gonadlar	2158

BÖLÜM XVII

NÖROLOJİ 2169

Bölüm Editörü: Sarenur Gökben

1. Yenidoğanda Nörolojik İnceleme	2171
2. Nörolojik İnceleme	2174
3. Çocuklarda Bilinç Bozuklukları ve Koma	2179
4. Kafa İçi Basınç Artışı Sendromu	2184
5. Santral Sinir Sistemi Gelişimsel Anomalileri	2191
6. Santral Sinir Sistemi Enfeksiyonları	2195
7. Serebral Palsi	2198
8. Febril Nöbet	2203
9. Epileptik Nöbet ve Sendromların Sınıflandırılması	2207
10. Yenidoğan Konvülsiyonları	2211
11. Çocukluk ve Ergenlik Dönemi Epilepsi / Epileptik Sendromları	2215
12. Epilepside Tanı	2220
13. Epilepsi Tedavisi	2223
14. Status Epileptikus	2229
15. Nonepileptik Paroksizmal Olaylar	2234
16. Çocukluk Çağı Baş Ağrıları	2239
17. Çocukluk Çağı İnmeleri	2243
18. Santral Sinir Sistemi Demiyelinizan Hastalıkları	2248
19. Periferik Sinir Sistemi ve Sinir-Kas Kavşağı Hastalıkları	2258
20. Santral Sinir Sistemi Dejeneratif Hastalıkları	2270
21. Hareket Bozuklukları	2272
22. Hipotonik Bebek	2278
23. Mental Motor Gerilik	2280

BÖLÜM XVIII

ROMATOLOJİ 2285

Bölüm Editörü: Oğuz Söylemezoğlu

1. Romatolojik Hastalığı Olan Hastanın Değerlendirilmesi	2287
2. Juvenil İdiyopatik Artritler	2292
3. Juvenil Spondilartropatiler	2298
4. Juvenil Dermatomyozit	2302
5. Juvenil Skleroderma	2305
6. Sistemik Lupus Eritematozis	2309
7. Vaskülitler	2314
8. Ailevi Akdeniz Ateşi – Amiloidozis	2323
9. Çocuklarda Behçet Hastalığı	2328

BÖLÜM XIX**İMMÜNOLOJİ. 2331***Bölüm Editörleri: Yıldız Camcıoğlu, Günnur Deniz*

1. İmmün Sistem ve Primer İmmün Yetersizlikler 2333
2. Primer İmmün Yetersizliklerde İpuçları ve Sınıflaması 2378
3. Primer İmmün Yetersizliklerde Tanısal Testler 2385
4. Primer İmmün Yetersizlikler 2391
5. İmmün Yetersizlikli Hastalarda İntravenöz İmmünoglobulin Tedavisi 2473
6. Primer İmmün Yetersizliklerde Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Diğer Yeni Tedavi Yaklaşımları 2478

BÖLÜM XX**ALLERJİK HASTALIKLAR 2481***Bölüm Editörü: Ayfer Tuncer*

1. Allerjik Hastalıkların İmmünolojik Temeli ve Mekanizmalar 2483
2. Allerjik Hastalıklarda Tanı 2491
3. Allerjik Hastalıklarda Genel Tedavi Prensipleri (Çevre Kontrol Önlemleri ve Farmakolojik Tedavi) 2494
4. Allerjik Hastalıkların Tedavisinde Allerjen Spesifik İmmünoterapi 2497
5. Allerjik Rinit ve Komorbid Hastalıklar 2504
6. Çocukluk Çağında Astım 2510
7. Atopik Dermatit 2527
8. Ürtiker Anjiyoödem 2531
9. Anafilaksi 2536
10. İlaç Aşırı Duyarlılık Reaksiyonları 2542
11. Böcek Allerjileri 2556
12. Besin Alerjileri 2558

BÖLÜM XXI**AĞIZ VE DİŞ SAĞLIĞI. 2565***Bölüm Editörleri: Meryem Uzamış Tekçiçek, Tülin İleri Keçeli*

1. Diş Gelişimi, Diş Sürmesi ve Yenidoğanın Ağız Muayenesi, Gelişimsel Diş Anomalileri 2567
2. Diş Çürüğü, Diyet ve Ağız Sağlığı, Ağız Bakımı ve Koruyucu Dişhekimliği 2575
3. Malokluzyon 2579
4. Diş Enfeksiyonları 2581
5. Periodontal Hastalıklar 2583
6. Ağızdaki Yumuşak Doku Lezyonları 2586
7. Bazı Sistemik Durumlar ve Ağız Sağlığı 2590
8. Bazı Sendromlar ve Ağız Bulguları 2598
9. Dudak Damak Yarıkları 2601
10. Yüz-Çene-Diş Yaralanmaları 2604
11. Diş Hekimliği Muayenesinde Diagnostik Radyoloji 2609
12. Halitozis 2612

BÖLÜM XXII**GÖZ HASTALIKLARI 2615***Bölüm Editörleri: Sedef Kutluk, Velittin Oğuz*

1. Gözün Büyüme ve Gelişmesi 2617
2. Çocuklarda Göz Muayenesi 2618
3. Akomodasyon ve Refraksiyon Anomalileri 2620
4. Çocuklardaki Kıırma Kusurları 2621
5. Pupilla ve İris Anomalileri 2623
6. Çocuklarda Görülen Şaşılık Yaka Yaklaşım 2624
7. Çocuklarda Göz Kapağı Anomalileri 2626
8. Lakrimal Sistem Hastalıkları 2628
9. Çocuklarda Konjonktiva Hastalıkları 2629
10. Çocuklarda Görülen Kornea Hastalıkları 2632

11. Çocukluk Çağı Kataraktları 2634
12. Pediatrik Üveitler 2636
13. Retina Hastalıkları 2637
14. Optik Sinir Hastalıkları 2638
15. Orbita Anomalileri 2639
16. Göz Yaralanmaları 2640
17. Sistemik Hastalıklar ve Göz 2641

BÖLÜM XXIII**KULAK BURUN BOĞAZ HASTALIKLARI VE PEDIATRİK OTORİNOLARİNGOLOJİ 2643***Bölüm Editörü: M. Umut Akyol*

1. Giriş 2645
2. Pediatrik Kulak Hastalıkları 2646
3. Pediatrik Sinonazal Hastalıklar 2655
4. Üst Solunum Yolu Hastalıkları 2658

BÖLÜM XXIV**DERİ HASTALIKLARI 2665***Bölüm Editörü: Serap Utaş*

1. Derinin Morfolojisi ve Fonksiyonları 2667
2. Hastanın Değerlendirilmesi 2669
3. Dermatolojik Tedavi ve Tedavi Prensipleri 2678
4. Sistemik Hastalıkların Deri Bulguları 2680
5. Yenidoğan Derisinin Özellikleri ve Bu Dönemde Sık Görülen Geçici Değişiklikler 2682
6. Yenidoğanda Gelişim Anomalileri 2686
7. Nevüsler 2688
8. Pigmentasyon Hastalıkları 2691
9. Vezikobüllöz Hastalıklar 2695
10. Egzamatoz Hastalıklar 2701
11. Fotoduyarlılık ve Fototoksiste 2717
12. Papüloskuamöz Hastalıklar (Eritemli Skuamlı Hastalıklar) 2718
13. İktiyozis 2724
14. Dermis Hastalıkları 2729
15. Subkutan Doku Hastalıkları 2731
16. Ter Bezi Hastalıkları 2732
17. Saç Hastalıkları 2733
18. Tırnak Hastalıkları 2735
19. Muköz Membran Hastalıkları 2736
20. Derinin Yüzeysel Mantar Hastalıkları 2737
21. Viral Enfeksiyonlar 2742
22. Derinin Paraziter Hastalıkları 2745
23. Akne Vulgaris 2748
24. Deri Tümörleri 2750
25. Nütrisyonel Dermatolojiler 2751

BÖLÜM XXV**ORTOPEDİK HASTALIKLAR. 2753***Bölüm Editörleri: Selçuk Bölükbaşı, Akif Muhtar Öztürk*

1. Büyüme ve Gelişim 2755
2. Çocuğun Değerlendirilmesi 2756
3. Ayak Sorunları 2757
4. Torsiyonel ve Açılmal Deformiteler 2759
5. Ekstremit Eşitsizliği 2761
6. Pediatrik Diz Sorunları 2763
7. Kalça Sorunları 2765
8. Omurga Sorunları 2767
9. Boyun Sorunları 2771
10. Üst Ekstremit Sorunları 2772

11. Artrogripozis Multiplex Konjenita	2774
12. Pediatrik Kırıklar	2776
13. Osteomiyelit ve Septik Artrit	2782
14. Spor Hekimliği ve Travmatolojisi	2784

BÖLÜM XXVI

ERGEN SAĞLIĞI 2787

Bölüm Editörü: Orhan Derman

1. Adolesana Yaklaşım	2789
2. Adolesanlarda Koruyucu Sağlık Hizmetleri/Taramalar	2791
3. Adolesanlarda Fiziksel ve Cinsel Gelişim	2793
4. Adolesanlarda Psikososyal Gelişim	2797
5. Adolesanlarda Beslenme	2800
6. Çocuk ve Adolesanlarda Yeme Bozuklukları	2804
7. Adolesan Döneminde Aşılamalar	2809
8. Adolesanlarda Cinsel Sağlık	2812
9. Meme Hastalıkları	2815
10. Normal Menstrual Siklus	2819
11. Adolesanlarda Jinekolojik Sorunlar	2821
12. Adolesan Gebelikleri	2827
13. Adolesanlarda Skrotal Sorunlar	2831
14. Adolesanlarda Kemik Sağlığı	2833
15. Adolesanlarda Ortopedik Sorunlar	2835
16. Sporcu Adolesan	2841
17. Adolesanlarda Kronik Yorgunluk	2843
18. Akne	2845
19. Adolesanlarda Yüksek Riskli Davranışlar	2848
20. Adolesanlarda İstismar	2851
21. Adolesanlarda Şiddet	2853
22. Adolesan Dönemde Madde Bağımlılığı	2855

BÖLÜM XXVII

ÇOCUK VE ERGEN RUH SAĞLIĞI 2859

Bölüm Editörü: Füsün Çuhadaroğlu

1. Bebek ve Çocukların Normal Gelişim Özellikleri	2861
2. Ergenlerde Psikososyal Gelişim Özellikleri ve Sorunları	2864
3. Çocuk ve Ergenlerde Yeme Bozuklukları	2867
4. Çocuk ve Ergenlerde Kronik Hastalıklar ve Hastalık Kavramının Gelişimi	2870
5. Çocuk İstismarına Ruhsal Yaklaşım	2872
6. Konsültasyon Liyezon Psikiyatrisi: Pediatrik Psikiyatrik Konsültasyon	2882

BÖLÜM XXVIII

ACİL TIP 2885

Bölüm Editörleri: Tolga Köroğlu, Murat Duman

1. Acil Çocuk Hastanın Değerlendirilmesi	2887
2. Çocuklarda Temel ve İleri Yaşam Desteği	2894
3. Kritik Hasta Transportu	2900
4. Çocuklarda Hava Yolu Yönetimi ve Solunum Yetersizliği	2906
5. Çocukluk Yaş Grubunda Şok ve Tedavisi	2912
6. Çevresel Kaza ve Aciller	2924
7. Bilinci Kapalı Çocuğa Yaklaşım	2945
8. Nöbet Geçiren Çocuğa Acil Yaklaşım ve Status Epileptikus	2951
9. Ağlayan, Huzursuz Bebeğe Yaklaşım	2955
10. Travmalı Çocuğa Yaklaşım	2959
11. Kafa Travması Olan Hastanın Yönetimi	2964
12. Yara ve Kesi Yönetimi	2967
13. Çocuk Acil ve Yoğun Bakım Ünitelerinde Girişimsel İşlemler	2970
14. Girişimsel Sedasyon ve Analjezi	2976
15. Çocukların Kazalardan Korunması ve Önlemler	2986

BÖLÜM XXIX

YOĞUN BAKIM. 2989

Bölüm Editörleri: Tolga Köroğlu, Murat Duman

1. Çocuk Yoğun Bakım Kavramı ve Yatış Endikasyonları	2991
2. Kritik Hasta Monitörizasyonu	2994
3. Mekanik Ventilasyon Endikasyonları ve Yöntemleri	2998
4. Vazodilatör Ajanlar	3005
5. Pediatrik Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu	3008
6. Beyin Ölümü	3012
7. Organ Nakli İçin Donör Seçimi	3013
8. Sepsis ve Septik Şok	3016
9. Travmatik Beyin Yaralanmasında Kafa İçi Basınç Artış Sendromu	3024
10. Çocuk Yoğun Bakım Ünitelerinde Sedasyon ve Analjezi	3028

BÖLÜM XXX

ÇOCUKLUK DÖNEMİNDE ZEHİRLENMELER 3035

Bölüm Editörü: Selim Kurtuluş

1. Genel Yaklaşımlar	3037
2. Zehirlenme Etkenleri	3041

BÖLÜM XXXI

ADLİ TIP 3053

Bölüm Editörü: Ali Rıza Tümer

1. Çocukluk Döneminde Yaralanma ile Sonuçlanan Adli Vakalara Çocuk Hekiminin Yaklaşımı	3055
2. Çocuklarda Farik Mümeyizlik	3057
3. Suça Sürüklenen Çocuğa Yaklaşım	3060
4. Neonatidis, İnfantisid ve Filisid	3064
5. Çocuklarda Adli Toksikolojik Örnekleme	3069
6. Çocuklarda Yaş Tayini	3073
7. Çocuğun Cinsel İstismarına Adli Tıbbi Yaklaşım	3075
8. Evrensel Hukukta Çocuk	3085
9. Çocuk Ölümüne Adli Tıbbi Yaklaşım	3089
10. Çocuk Hekiminin Yasal Sorumlulukları	3094

BÖLÜM XXXII

AKILCI İLAÇ KULLANIMI. 3097

Bölüm Editörü: Hakan S. Orer

1. Çocuklarda Akılcı İlaç Kullanımı	3099
2. Pediatrik Yaş Grubunda İlaç Etkisini Değiştiren Etmenler	3100
3. Çocuklarda Farmakoterapi İlkeleri	3104

BÖLÜM XXXIII

ÇOCUKLUK ÇAĞINDA LABORATUVAR REFERANS DEĞERLERİ. 3109

Bölüm Editörü: Aslı Pınar

İNDEKS. i-xxiv

Tablo 3 • Beş Yaşına Kadar Göğüs Çevresi Uzunlukları

Yaş (ay)	Göğüs Çevresi (cm)
3	33
6	40
12	44
18	47
24	48
36	52
48	53
60	55

(Silver H, Kempe H, Bruyn H. Handbook of Pediatrics. Lange Medical Publication, 1973.)

şılaştırılır. Onuncu persentilin altında olan çocukların baş-pubis, pubis-topuk ölçümleri yapılmalı ve baş-pubis uzunluğu pubis-topuk uzunluğuna bölünmelidir. Baş-pubis uzunluğunun, pubis-topuk uzunluğuna bölünmesinden elde edilen bu oran doğumda 1,6 iken, çocuk büyüdükçe küçülür (Tablo 4). Boy kısa olup, oran daha küçük yaşlara uyuyorsa hipotiroidizm, akondroplaziler ve ergenlikte gecikme düşünülmelidir. Oran yaşa uygun, ancak boy kısa ise hipofizer veya kalıtsal cücelikten kuşulanılmalıdır. Oran daha büyük yaşlara uyuyor, boy normalden kısa ise tanıda progeria, erken ergenlik, mukopolisakkaridoz ve Morquio hastalığı düşünülmelidir.

Zamanında ve sağlıklı doğan bebeğin boyu 49-51 cm arasında değişir. İlk 3 ayda boy uzaması hızlıdır. yaklaşık 8-9 cm'dir. Altıncı aydan sonra bebeğin boyu her ay 1,3 cm'lik bir artış göstererek 1 yaşında 74-75 cm'ye ulaşır. Bir yaşından sonra 2 yaşına kadar 11-12 cm'lik bir artış görülür. Daha sonra boy uzunluğu için $\text{Boy} = \text{Yaş} \times 5 + 80$ formülü kullanılabilir. Boy 4. yaştan sonra 100 cm'yi aşar. Boy uzamasında bu yaştan sonra giderek bir yavaşlama görülür. Ergenliğin başlaması ile, yani kız çocuklarında 10-12 yaşlarında, erkek çocuklarında 12-14 yaşlarında boy uzaması hızlanır. Boy uzaması kızlarda 16 yaşında, erkeklerde ise 18-20 yaşlarında durur. Boyun normalden uzun olması, yani 90 persentilin üzerinde olması ailevi olabileceği gibi, hipofizer bir tümöre de bağlı olabilir. Çocuklarda cinsiyete ve yaşlara göre boy uzunlukları Şekil 8 ve 9'da persentil eğrileri ile gösterilmiştir.



Şekil 7 ♦ Karın çevresinin ölçümü.

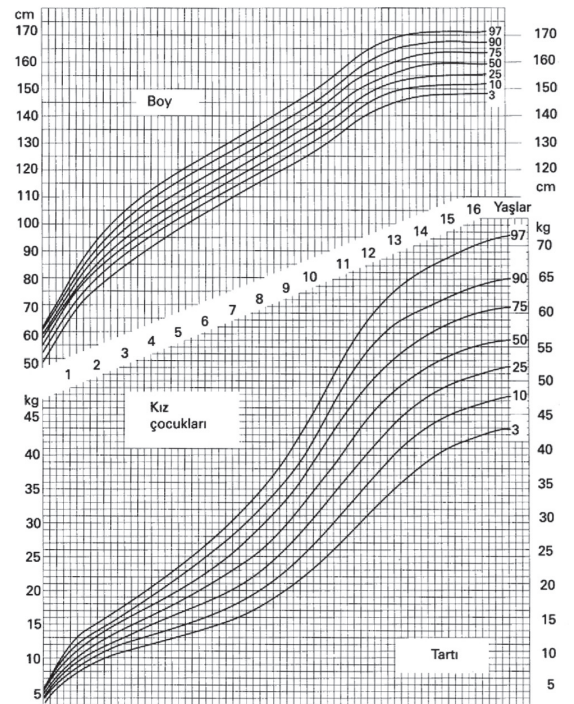
Tablo 4 • Yaş ve Cinsiyetlere göre Baş-Pubis/Pubis-Topuk Uzunlukları Oranı

Yaş	Erkekler	Kızlar
Doğum	1.70	1.73
6 ay	1.65	1.66
9 ay	1.61	1.60
12 ay	1.58	1.56
15 ay	1.52	1.50
18 ay	1.51	1.47
2 yaş	1.44	1.42
2.5 yaş	1.40	1.39
3 yaş	1.33	1.32
4 yaş	1.27	1.25
5 yaş	1.21	1.19
6 yaş	1.14	1.13
7 yaş	1.10	1.09
8 yaş	1.06	1.05
9 yaş	1.03	1.02
10 yaş	1.02	1.01
11 yaş	0.99	1.00
12 yaş	0.98	0.99

(Silver H, Kempe H, Bruyn H. Handbook of Pediatrics. Lange Medical Publication, 1973.)

Kol ve Baş Çevresi Oranı

Çocuğun beslenme durumunu göstermede kol-baş çevresi oranı kullanılmaktadır. Üst kolun orta kısmının (humerusun) çevresi ölçülür ve baş çevresine bölünür. Bulunan değer çocuğun bes-



Şekil 8 ♦ 0-17 Yaş Türk kız çocuklarında vücut ağırlığı ve boy için persentil eğrileri Neyzi.O, Ertuğrul T. Pediatri. Nobel Tıp Yayınevi, 1989

Tablo 2 - 6 Aydan Sonraki Bebekler ve Çocuklar için Ortalama Protein Gereksinimleri ve Güvenilir Düzeyleri(gr/Protein/kg/Gün)(2002)

Yaş	Devamlılık için Gereksinim	Büyüme için Gereksinim	Ortalama Gereksinim	Önerilen (+ 2SD)	Ortalama Vücut Ağırlığı
7 - 12 ay	0.69	0.31	1.00	1.20	9.00
1-3 Yaş	0.69	0.18	0.87	1.05	12.00
4-8 Yaş	0.69	0.07	0.76	0.97	20.00

Tablo 3 - 0-6 Ay ve Adölesan Kız ve Erkek Çocuklar için Güvenilir Protein Gereksinimleri (gr/protein/kg/gün)

Yaş	Devamlılık için	Ortalama Gereksinim	Güvenilir Düzey
0 - 6 ay	0.66	1.41 - 0.98	1.77 - 1.14
6 ay - 18 yaş	0.47 (Devamlılık)	1.12 - 0.66 (Kız)	1.31 - 0.82 (Kız)
	0.58 (Büyüme)	1.12 - 0.69 (Erkek)	1.31 - 0.85 (Erkek)

ka'da 2.ci yaşda gıdadaki PE yüzdesini yükselttiği için fazla kilo ve obeziteden koruma amacı ile süt yağının azaltılması yoluna gidilmiştir.

Enerji

Bebek ve çocuklarda enerji gereksinimleri, total enerji harcamasını dengeliyerek arzu edilir düzeyde fizik aktivite, optimal büyüme ve gelişmeyi sağlayan gerekli gıda enerji miktarı olarak tarif edilir. Önerilen enerji alımı kilo azlığı veya kilo fazlalığının önüne geçmek için mutlaka enerji gereksinimini karşılamalıdır. Yenilenen total enerji harcama verileri çift işaretli su ve kalp hızı moniterizasyonu ile elde edilerek enerji gereksinimleri saptanmıştır. Buna göre 2004 FAO/WHO/UNU ve 2002 yıl IOM (tıp enstitüsü)'nün önerileri 1985 yılındaki önerilerle karşılaştırıldığında bebeklikte yaklaşık %12-20 daha düşük saptanmıştır (0-3 ay arasında %12, 3-9 ay arasında %17, 9-12ay arasında %2). Yedi yaşından küçük erkek çocuklarda ise %18, kızlarda %20, 7-11 yaşlardaki erkek çocuklarda %12, kızlarda %5 daha düşük bulunmuş, buna karşılık 12-18 yaş arasında kız ve erkeklerde %12 daha yüksek saptanmıştır. Enerji gereksinimleri için temel prensipler değişmediği halde yenilenen total enerji harcama verileri

ne göre önerilen enerji alımı bebeklik ve erken çocuklukta azalmış, adölesanda ise artmıştır.

Karbonhidrat ve yağlar en yüksek enerji veren maddelerdir. Ketozisi veya hipoglisemiyi önlemek için yeterli karbonhidrat gereksinimi yaklaşık 5gr/kg/24 saat olup esansiyel yağ asitleri gereksinimini sağlamak için ise linoleik asit ve az miktarda alfa-linoleik asit içeren 0.5-1gr/kg/24 saat yağ yeterlidir (Tablo 4). Bebeklerin uzun zincirli poliansatüre yağ asitlerine (LC-PUFA) de gereksinimi bulunduğu ait bilgiler vardır. Bu yağ asitleri 18 karbondan daha uzun, 2 veya daha fazla çift bağ içeren yağ asitleridir. Bunlar içerisinde bebeklerin beslenmesi ile en ilgili olan araşidonik asit (ARA;20:4omega6) ve docosaheksaenoic asitdir (DHA;22:6omega3). Bu iki yağ asidi en yaygın yağ asitleri olup omega6 santral sinir sistemi ve omega3 retinal fotoreseptör membranların %40'ını oluşturur. Her ikisinde esansiyel yağ asidi olan linoleik (LA;18:2omega6) ve alfa-linoleik (ALA; 18:3omega3) asitlerin desatürasyonu ve elengasyonu ile elde edilir. Bebekler LA ve ALA'yı ARA ve DHA'ya dönüştürmelerine rağmen formula ile beslenen bebeklerde yapılan çalışmalarda plazma ve eritrosit lipidlerinde anne sütüyle beslenen bebeklere göre ARA ve DHA'nın daha düşük olduğunu göstermiştir. Otopsi çalışma-

Tablo 4 - Karbonhidrat ve Yağların Alınması Gerekli Referans Değerleri

	Karbonhidrat (g/gün)	Yağ (g/gün)	Linoleik Asit (g/gün)	Alfa-linoleik Asit (g/gün)
Bebekler				
0 - 6 ay	60	31	4.4	0.5
7 - 12 ay	95	30	4.6	0.5
Çocuklar				
1 - 3 yaş	130		7	0.7
4 - 8 yaş	130		10	0.9
Erkekler				
9 - 13 yaş	130		12	1.2
14 - 18 yaş	130		16	1.6
Kızlar				
9 - 13 yaş	130		10	1
14 - 18 yaş	130		11	1.1



Şekil 1 ♦ Doğru emzirme pozisyonları.



Şekil 2a ♦ Memenin uygun şekilde kavranması.



Şekil 2b ♦ Memenin uygun olmayan şekilde kavranması.

Tablo 1 • Dehidratasyonun Ağırlık Derecesi ve Klinik Bulgular

Bulgular		Hafif Dehidratasyon	Orta Dehidratasyon	Ağır Dehidratasyon
Tartı Kaybı	Sütçocuğu	<%5	% 5-10	> %10
	Büyük çocuk	<%3	% 3-6	> %6
Genel Durum		İyi, bilinç açık	Bilinç açık/letarjik	Bilinç bulanık/kapalı
Nabız		Normal	Hızlı	Çok hızlı / Zayıf
Kapiler dolum zamanı		Normal	Uzamış (> 15 san)	Çok uzamış (> 3 san)
Fontanel		Normal	Çökük	Çok çökük
Turgor		Normal	Hafif azalmış	Azalmış
Gözyaşı		Normal	Azalmış	Yok
Mukoza		Nemli	Kuru	Çok kuru
İdrar		Normal	Azalmış	Çok azalmış/Yok
Kan Basıncı		Normal	Normal	Düşük

neği akut gastroenterittir. Kaybedilen su ve sodyum oranlarının vücut sıvılarındaki oranlarına eşdeğerdir. Bu nedenle hücre içi sıvı ile hücre dışı sıvı arasında osmotik denge farkı oluşmaz ve serum sodyum düzeyi ve osmotik basıncı normaldir. (Sodyum düzeyi: 135-145mEq/L osmolarite: 280-310 mOsm/L) Sıvı kaybı büyük oranda HDS kompartmanından olmaktadır. Sodyum kaybının serbest sıvı kaybindan daha fazla olduğu durumlarda ise **Hipotonik (hiponatremik) dehidratasyon** görülür. Bu tip dehidratasyonlarda sıvı kaybı hücre dışından hücre içine geçtiği için damar içi sıvı volümü daha da azalır şok tablosu daha kolay ve hızlı gelişir nörolojik bulgular ve konvülsiyon ortaya çıkabilir. Hiponatremik dehidratasyon sıklıkla izotonik dehidratasyonun elektrolit içermeyen sıvılarla tedavisi, kolera ishali veya renal tuz kaybı gibi yüksek sodyum içerikli sıvı kayıpları sonucu gelişebilir. **Hipertonik (hipernatremik) dehidratasyon** ise sıvı kaybı elektrolit kaybindan fazla ise görülür. Osmotik yük farkından dolayı da hücre içi sıvıdan hücre dışına sıvı geçişi olmaktadır. Bu tür dehidratasyonda hücre içi sıvı kaybı daha ağırlıklı olup yüksek ateş sıcak çevre ısısı yüksek sodyumlu besinlerin verilmesi anne sütü yetersizliği ve nefrojen diyabetes insipidusta ortaya çıkabilir. Serum sodyum düzeyi 150mEq/L'nin osmotik basıncı 310 mOsm/L'nin üzerindedir. Merkezi sinir sisteminde hücre içi sıvının hücre dışına geçişi ile hücrelerde büzüşme sonucu beyinde kanama, pıhtılaşma ve nörolojik hasara yol açabilir. Hücre içi sıvısının hücre dışına geçmesinin bir başka etkisi de damar içi sıvı volümünün kısmen korunmasıdır. Bunun sonucu olarak hipertonik dehidratasyonda klinik bulgular dehidratasyonun ağırlığına göre daha az belirgindir. İrritabilite artışı bilinç değişiklikleri konvülsiyon gibi merkez sinir sistemi belirtileri tabloya hakim olabilir. Bu çocuklarda ateş yükselmesi tonus ve reflekslerde artış gözlemlenebilir.

3. Dehidratasyon Süresi

Dehidratasyonun devam ettiği sürenin bilinmesi tedavi planı için gerekli olup bu süre ile ilgili olarak sıvı kaybının hücre içi ve hücre dışı oranları sonuçta elektrolit konsantrasyonunu

değiştirmektedir. Üç günden daha kısa süre devam eden dehidratasyonda sıvı kaybının %75-100'ü HDS'dan olurken; 3-7 gün devam eden dehidratasyonda sıvı kaybının %60-75'i HDS'dan geri kalanı HİS'dan olmaktadır. Bu nedenle tedavide kullanılacak sıvı içeriğini belirlerken dehidratasyon süresinin bilinmesi önemlidir.

Dehidratasyonda Laboratuvar Bulguları

Dehidratasyonda kan hemoglobin ve hematokrit düzeyleri hemokonsantrasyona bağlı olarak yüksek bulunabilir kan protein düzeyleri de benzer bir değişim gösterir. Bu değerlerin dehidrate bir hastada normal bulunması daha önceden var olan bir anemi ya da hipoproteinemi anlamına gelebilir.

Serum elektrolit düzeyleri dehidrate hastanın değerlendirilmesinde tedavisinin düzenlenmesi ve izleminde önemlidir; sodyum düzeyi ile dehidratasyonun tipi üre ve kreatinin düzeyleri belirlenerek dehidratasyonun ağırlığı böbrek yetersizliği ve parankim hasarı olup olmadığı tahmin edilebilir. Sıvı kaybının daha fazla olması durumunda gastrointestinal sistem kanaması ya da katabolizma artışı olan çocuklarda kreatinin düzeyi normalden üre düzeyi yüksek bulunabilir. Kan kreatinin düzeyinin yüksekliği ise böbrek yetersizliğinin işaretidir. Akut tubuler nekroz dehidrate bir hastada böbrek yetersizliğinin önemli bir nedeni olup dehidrate hasta özellikle süt çocuğu ise renal ven trombozu da düşünülmelidir. Daha önce sinsi seyretmiş bir böbrek hastalığı ya da böbrek fonksiyon bozukluğu da akut dehidratasyonu izleyerek üre ve kreatinin düzeylerinde artışla birlikte akut böbrek yetmezliğine neden olabilir. Dehidratasyonun derecesine bağlı idrar miktarında azalma veya ağır dehidratasyonda anüri görülebilir. İdrar tetkikinde dansite 1020'nin üzerindedir. Orta veya ağır dehidratasyonu olan hastada dansite 1020'nin altında bulunursa böbreğin konsantrasyon kusuru düşünülmeli kronik böbrek yetersizliği ya da diyabetes insipidus ön tanılarda akla gelmelidir.

Dehidratasyonda geçici hafif proteinüri piyüri ve hematüri de olabilir. Gastrointestinal kayıplara bağlı dehidratasyonda se-

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Alanında Kanıta Dayalı Tıp Uygulaması

Selda Hızal Bülbul

Son yıllarda önemli bir sağlık konusu olan, hasta bakımında kalite yükseltilmesini sağlamak amacıyla kanıta dayalı tıp, klinik pratik yönergeler, profesyonel gelişim, kalite yönetimi gibi farklı yaklaşımlar ortaya atılmıştır. Kanıta dayalı tıp (KDT), ondokuzuncu yüzyıl ortalarında Paris'te ortaya atılmış, klinisyenlerin, hastaların ve politika yapıcılarının doğru kanıtlara dayanarak karar vermelerini sağlayan bir olgu olarak, tıp dünyasındaki yerini almıştır. Bireysel klinik deneyim, uzun yıllar süren klinik uygulamanın getirdiği yetkinlik ve karar verebilme yeteneğinin yardımı ile etkin tanı koyabilme, hastaya uygun tedavi seçebilme, hasta haklarını anlayabilme ve bakımları ile ilgili klinik kararları doğru verebilme biçiminde tanımlanabilir. Kanıta dayalı tıp kavramı, bilimsel verilerin kişisel deneyimlerle birleştirilme yoluyla hastanın en çok yararına olacak biçimde dikkatli, açık ve mantıklı kullanılması temeline dayanır.

Kanıta Dayalı Tıp Neden Önemlidir?

Aynı hastaya her doktor farklı yaklaşımda bulunabilir. Doktorun, yaşına, mezuniyet yılına veya mezuniyet yerine göre hastaya yaklaşımı değişebilir. Günümüzde, hizmet niteliği, tanı testlerinin istenmesi, hastaneye yatırma oranları, tedavi yaklaşımları ve sonuçları yalnızca bireysel değil, kurumsal ve bölgesel olarak da dikkat çekici farklılıklar göstermektedir. Bu farklılıkları ortadan kaldırmak için de kurumlar ve klinisyenler, güvenilir bilimsel dergilerde yayınlanmış araştırmalara, derlemelere, ilke ve yönergelere başvurmaktadır. Ancak son yıllarda, biomedikal

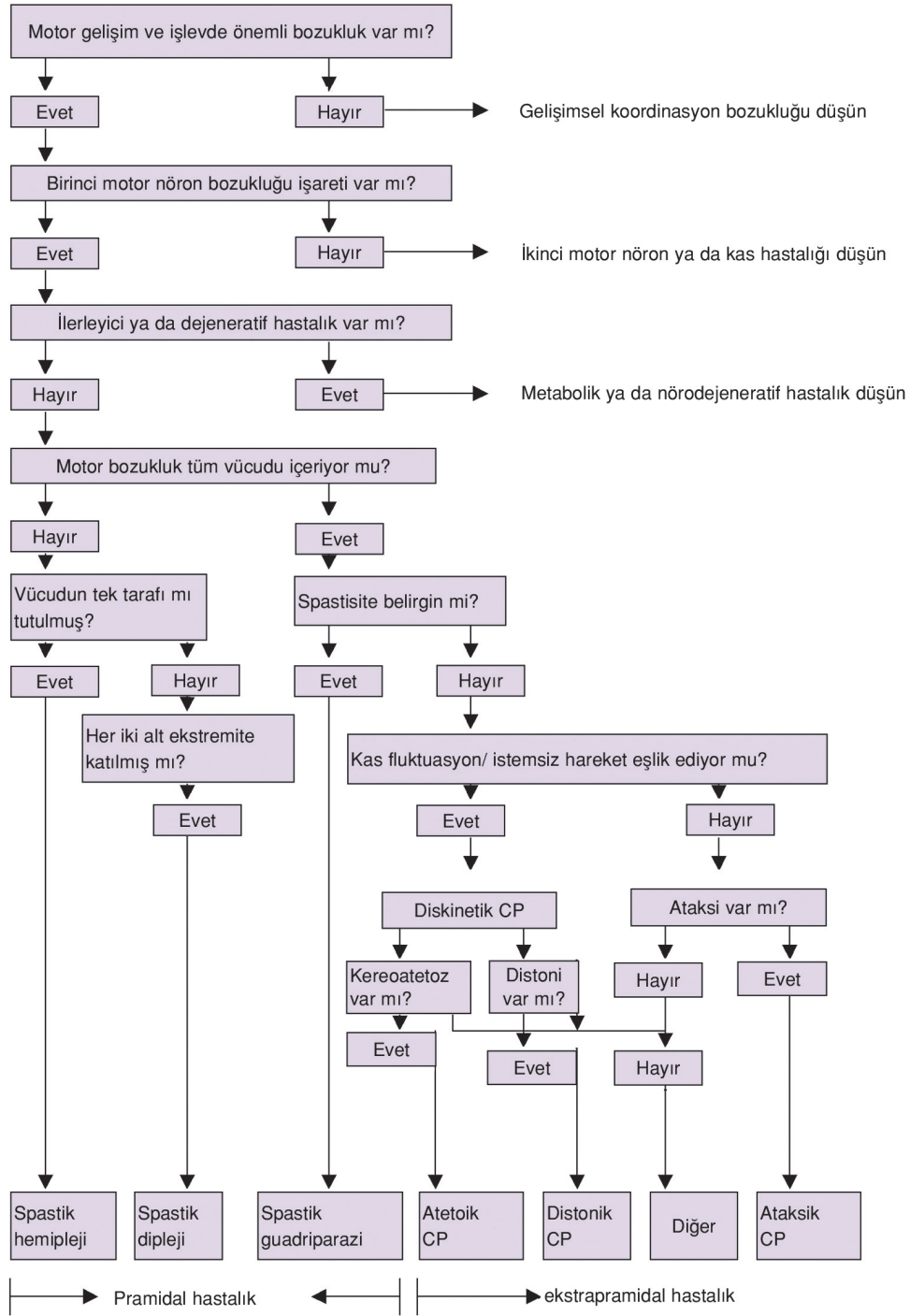
bilgi öylesine hızlı genişlemektedir ki bireyin bilgilerini güncelleştirmesi de o derecede zorlaşmaktadır. Yüksek iş yüküne sahip doktorların kendi alanlarında her yayını okuması olası değildir. Davidoff ve arkadaşları, klinik uygulamada 1992 yılında, erişkin dahili tıp bilimlerinde 20 dergide 6000 makale yayınlanmış olduğunu, kendisini güncellemeye adanmış bir doktorun günde 17 makale okuması gerektiğini bildirmişlerdir. Kanıta dayalı tıp, bu araştırmalar denizinde klinisyenlere hastalarına en iyi yaklaşımı sunmalarında yardımcı olacak en doğru bilgiyi sunmayı amaçlar. Kanıta dayalı tıp uygulamalarının beş adımı vardır:

1. Yanıtlanabilir klinik soru sormak
2. Olabilen en nitelikli kanıt bulmak
3. Kanıtları "kritik" olarak değerlendirmek
4. Kanıtları uygulamaya koymak
5. Performansı izlemek ve değerlendirmek

Kökenleri oldukça eski olmasına karşın, KDT oldukça genç bir disiplindir. "Kanıta dayalı tıp" terimi tıbbi yayınlarda ilk kez 1991 yılında kendisini göstermiştir. Pratikte klinik deneyimlerin, sistematik araştırmalarla elde edilmiş klinik kanıtlarla birlikte kullanılması anlamındadır. Klinik kanıtlar, hasta merkezli klinik çalışmalar, tanısal testlerin duyarlılıkları, prognostik göstergelerin güçleri ile tedavi, rehabilitasyon ve koruyucu yöntemlerin etkinlik ve güvenilirliğini gösteren çalışmaları kapsar. Kanıtlar arasında klinik gözlemler güvenilirliği daha düşük olan kanıtları oluştururken, en güvenilir kanıtlar randomize kontrollü çalışmaların sonuçları olarak belirtilmektedir (Şekil 1). Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) ölçütlerine göre yayınların (kanıtın) güvenilirlik derecesi Tablo 6'da gösterilmiştir. Kanıta-dayalı tıp yalnızca meta analizler ve randomize denemelerden ibaret değildir. Sorduğunuz klinik soruya yanıt olabilecek en nitelikli kanıtın aranmasıdır.



Şekil 1 • Kanıt piramidi.



Şekil 2 • Nöromotor gelişim geriliği için akış şeması (CP; Serebral Palsi).

KAYNAKLAR

- Blasco PA. Normal and abnormal motor development. *Pediatric Rounds* 1993; 2:1-3.
- Colson EV, Dworkin PH. Toddler development. *Pediatrics in Review* 1997; 18: 255-259.
- Diamond M, Armento M. Children with disabilities. In: Delisa JA (ed). *Physical medicine & rehabilitation : principles and practice* (4th ed). Philadelphia: Lippincott -Williams & Wilkins 2005; 1493-1517
- Dworkin PH. British and American recommendations for development monitoring: the role of surveillance. *Pediatrics* 1989;84: 1000-1010.
- Johnson CP, Blasco PA. Infant growth and development. *Pediatrics in Review* 1997; 18: 224-242

- Olds DL. Prenatal and infancy home visiting by nurses: from randomized trials to community replication. *Prev Sci* 2002; 3: 153-172.
- Pellegrino L, Dorman JP. Making the diagnosis of cerebral palsy. In: Pellegrino L, Dorman JP (eds), *caring for children with cerebral palsy*. Baltimore, Maryland: Paul H. Books Publishing Co 1998; 31-54
- Shore R. *Rethinking the brain. New insights into early development*. Families and work institute, New York, 1997.
- Simeonsson RJ. Early prevention of childhood disability in developing country. *Int J Rehabil Res* 1991;14: 1-12.
- Sturmer RA, Howard BJ. *Preschool development 1:communicative and motor aspects*. *Pediatrics in Review* 1997; 18:291-301.
- Word Bank. *A global directory of Early Child Development Projects* 2001

Tablo 8 - Dünyada Ulusal Aşı Takviminde Kızamık Kabakulak Kızamıkçık ve Suçiçeği Aşı Uygulaması Yapan Ülkeler, 2019-Haziran

	Kızamık-iki doz	Kızamıkçık	Kabakulak	Suçiçeği
Aşı uygulaması yapan ülke sayısı	173 (%89)	170 (%88)	122 (%63)	40 (%21)
Aşı uygulaması yapmayı planlayan ülke sayısı	3 (%2)	3 (%2)	1 (%1)	8 (%4)
Henüz aşı uygulamasını planlamayan ülke sayısı	18 (%9)	21 (%11)	71 (%37)	146 (%75)

Sağlık kurumunda görülen salgın durumunda 1957 sonrası doğan personelde, gönüllülerde ve serviste yatan hastalarda bağışıklık durumunun (serolojik olarak belgelenen ya da doktor tanılı) ya da 12 aylıktan sonra iki doz aşılama yapıp yapılmadığının sorgulanması gerekir. Bağışık olmadığı ya da aşılanmasının eksik olduğu tespit edilen immün yetmezliği olmayan kişilerin kızamık aşılanmasının tamamlanması gerekir. Bağışık olmadığı tespit edilen personelin aşılamaya da IG yapılmasına bakılmaksızın temasın 5-21. günleri arasında direkt hasta bakımından çekilmesi gerekir. Kızamık hastalığı geçiren personel döküntü görüldükten 4 gün sonra hasta bakımı ile ilgili işlerine geri dönebilir.

Toplumda görülen salgın durumunda 6-11 aylık çocuklar KKK ile aşılanır. Bu çocuklar 12 aylık olduklarında normal aşı takviminde değişiklik yapılmadan tekrar aşılanır ve 4-6 yaş grubunda da aşıları tekrar edilir.

Rubella vakaları ile karşılaşabilecek tüm duyarlı sağlık personeli ile okullarda ya da çocuk bakım evlerinde çalışan personelin eğer duyarlı iseler hem kendi sağlıkları açısından hem de gebelere hastalık taşıyabilecekleri için aşılanmaları gerekir.

- 10. Salisilat kullanımı:** Suçiçeği aşısı ile ilişkili Reye sendromu rapor edilmemiş olmasına rağmen, suçiçeği enfeksiyonu sırasında salisilat kullanımı ile Reye sendromu arasında ilişki saptanmış olması nedeni ile, aşı uygulamasından sonra altı hafta boyunca salisilattan kaçınılması önerilir.

Dünyada aşı uygulamalarında son durum:

DSÖ 2019 haziran ayı verileri, kızamık aşılanmasının ikinci dozu 18 ülkede (%9), kızamıkçık aşısı 21 ülkede (%11), kabakulak aşısı 71 ülkede (%37) ve suçiçeği aşısı 146 ülkede (%75) aşı takviminde olmayıp, uygulanması da planlanmadığı göstermektedir (Tablo 8).

KAYNAKLAR

- AA Gershon, Marin M, Seward JF. Varicella vaccines, In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, Edwards KM SS (Eds). Plotkin's Vaccines. 7th edition, Elsevier, Philadelphia, PA 2018, pp 1145-1180.
- American Academy of Pediatrics. Measles, In: Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS (Eds). Red Book. 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases. 30th edition, American Academy of Pediatrics, Elk Grove Village, IL 2015, pp 535-547.
- American Academy of Pediatrics. Mumps, In: Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS (Eds). Red Book. 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases. 30th edition, American Academy of Pediatrics, Elk Grove Village, IL 2015, pp 564-568.
- American Academy of Pediatrics. Rubella, In: Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS (Eds). Red Book. 2015 Report of the Com-

mittee on Infectious Diseases. 30th edition, American Academy of Pediatrics, Elk Grove Village, IL 2015, pp 688-695.

American Academy of Pediatrics. Varicella-Zoster Infections, In: Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, SS (Eds). Red Book. 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases 30th edition, American Academy of Pediatrics, Elk Grove Village, IL 2015, pp 846-860.

CDC. Notice to readers. Revised ACIP recommendations for avoiding pregnancy after receiving rubella-containing vaccine. MMWR 2001;50:1117.

Dine MS, Hutchins SS, Thomas A, et al. Persistence of vaccine-induced antibody to measles 26-33 years after vaccination. J Infect Dis 2004; 189(Suppl 1):S123-S130.

Kanra G, Yalçın SS, Kara A, Yurdakök K, Pehlivanlı T. Varicella seroprevalence among Turkish medical students and the validity of disease history. Infect Control Hosp Epidemiol. 2003 Nov;24(11):795-6.

LeBaron CW, Bi D, Sullivan BJ, Beck C, Gargiullo P. Evaluation of potentially common adverse events associated with the first and second doses of measles-mumps-rubella vaccine. Pediatrics 2006;118:1422-30.

Marin M, Güris D, Chaves SS, Schmid S, Seward JF; Advisory Committee on Immunization Practices, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of varicella: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep. 2007;56(RR-4):1-40.

PM Strebel, Papania MJ, Gastanaduy PA, Goodson JL. Measles vaccine, In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, Edwards KM SS (Eds). Plotkin's Vaccines. 7th edition, Elsevier, Philadelphia, PA 2018, pp 579-618.

Rajantie J, Zeller B, Treutiger I, Rosthøj S; NOPHO ITP working group and five national study groups Vaccination associated thrombocytopenic purpura in children. Vaccine. 2007;25:1838-40.

SA Rubin. Mumps vaccine, In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, Edwards KM SS (Eds). Plotkin's Vaccines. 7th edition, Elsevier, Philadelphia, PA 2018, pp 663-688.

SE Reef, Plotkin SA. Rubella vaccine, In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, Edwards KM SS (Eds). Plotkin's Vaccines. 7th edition, Elsevier, Philadelphia, PA 2018, pp 970-1030.

Subacute sclerosing panencephalitis and measles vaccination. http://www.who.int/vaccine_safety/topics/measles_sspe/Dec_2005/en/index.html

WHO. WHO vaccine-preventable diseases: monitoring system. 2019 global summary: Turkey, http://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/countries?countrycriteria%5Bcountry%5D%5B%5D=TUR (August 2019).

World Health Organization. Mumps virus vaccines. Weekly Epidemiological Record 2001; 76, 346-356.

Yalçın SS, Kanra G, Pehlivan T. Outbreak of measles in medical students and determination of immune status to measles-mumps-rubella viruses. Int J Adolesc Med Health. 2006 Oct-Dec;18(4):615-22.

Tablo 1 • Çocuk Haklarına Dair Sözleşme Maddeleri (Devamı)

Madde 20: Geçici ve sürekli olarak aile çevresinden yoksun kalan veya kendi yararına olarak bu ortamda bırakılması kabul edilmeyen her çocuk, Devletten özel koruma ve yardım görme hakkına sahip olacaktır.

Taraf Devletler bu durumdaki bir çocuk için kendi ulusal yasalarına göre, uygun olan bakımı sağlayacaklardır.

Bu tür bakım, başkaca benzerleri yanında, bakıcı aile yanına verme, İslâm Hukukunda kefalet (kafalah), evlât edinme ya da gerekiyorsa çocuk bakımı amacı güden uygun kuruluşlara yerleştirmeyi de içerir. Çözümler düşünülürken, çocuğun yetiştirilmesinde sürekliliğin korunmasına ve çocuğun etnik, dinsel, kültürel ve dil kimliğine gereken saygı gösterilecektir.

Madde 21: Evlât edinme sistemini kabul eden ve/veya buna izin veren Taraf Devletler, çocuğun en yüksek yararlarının temel düşünce olduğunu kabul edecek ve aşağıdaki ilkeleri gerçekleştireceklerdir:

- Bir çocuğun evlât edinilmesine ancak yetkili makam karar verir. Bu makam uygulanabilir yasa ve usullere göre ve güvenilir tüm bilgilerin ışığında; çocuğun, ana-babası, yakınları ve yasal vasisine göre durumunu gözönüne alarak ve gereken durumlarda tüm ilgililerle yapılacak görüşme sonucu onların da evlât edinme konusundaki onaylarını alma zorunluluğuna uyarak, kararını verir;
- Çocuğun kendi ülkesinde elverişli biçimde bakılması mümkün olmadığı veya evlât edinecek veya yanına yerleştirilecek aile bulunmadığı taktirde, ülkelerarası evlât edinmenin çocuk bakımından uygun bir çözüm olduğunu kabul ederler;
- Başka bir ülkede evlât edinilmesi düşünülen çocuğun, kendi ülkesinde mevcut evlât edinme durumuyla eşdeğer olan güvence ve ölçülerden yararlanmasını sağlarlar;
- Ülkelerarası evlât edinmede, yerleştirmenin ilgililer bakımından yasadışı para kazanma konusu olmaması için gereken bütün önlemleri alırlar;
- Bu maddedeki amaçları, uygun olduğu ölçüde, ikili ya da çok taraflı düzenleme veya anlaşmalarla teşvik ederler ve bu çerçevede, çocuğun başka bir ülkede yerleştirilmesinin yetkili makam veya organlar tarafından yürütülmesini güvenceye almak için çaba gösterirler.

Madde 22: Taraf Devletler, ister tek başına olsun isterse ana-babası veya herhangi bir başka kimse ile birlikte bulunsun, mülteci statüsü kazanmaya çalışan ya da uluslararası veya iç hukuk kural ve usulleri uyarınca mülteci sayılan bir çocuğun, bu Sözleşmede ve insan haklarına veya insani konulara ilişkin ve sözkonusu Devletlerin taraf oldukları diğer Uluslararası Sözleşmelerde tanınan ve bu duruma uygulanabilir nitelikte bulunan hakları kullanması amacıyla koruma ve insani yardımdan yararlanması için gerekli bütün önlemleri alırlar.

Bu nedenle, Taraf Devletler, uygun gördükleri ölçüde, Birleşmiş Milletler Teşkilatı ve onunla işbirliği yapan hükümetlerarası ve hükümet dışı yetkili başka kuruluşlarla bu durumda olan bir çocuğu korumak, ona yardım etmek, herhangi bir mülteci çocuğun ailesi ile yeniden biraraya gelebilmesi için ana-babası veya ailesinin başka üyeleri hakkında bilgi toplamak amacıyla işbirliğinde bulunurlar. Herhangi bir nedenle kendi aile çevresinden sürekli ya da geçici olarak ayrı düşmüş bir çocuğa bu Sözleşmeye göre tanınan koruma, aynı esaslar içinde, ana-babası ya da ailesinin başkaca üyelerinden hiçbirisi bulunmayan çocuğa da tanınacaktır.

Madde 23: Taraf Devletler zihinsel ya da bedensel özürlü çocukların saygınlıklarını güvence altına alan, özgüvenlerini geliştiren ve toplumsal yaşama etkin biçimde katılmalarını kolaylaştıran şartlar altında eksiksiz bir yaşama sahip olmalarını kabul ederler.

Taraf Devletler, özürlü çocukların özel bakımdan yararlanma hakkını tanırlar ve eldeki kaynakların yeterliliği ölçüsünde ve yapılan başvuru üzerine, yardımdan yararlanabilecek durumda olan çocuğa ve onun bakımından sorumlu olanlara, çocuğun durumu ve ana-babanın veya çocuğa bakanların içinde bulundukları koşullara uygun düşecek yardımın yapılmasını teşvik ve taahhüt ederler.

Özürlü çocuğun, özel bakıma gereksinimi olduğu bilincinden hareketle bu maddenin 2'nci fıkrası uyarınca yapılması öngörülen yardım, çocuğun ana-babasının ya da çocuğa bakanların parasal (mali) durumları gözönüne alınarak, olanaklar ölçüsünde ücretsiz sağlanır. Bu yardım; özürlü çocuğun eğitimi, meslek eğitimi, tıbbi bakım hizmetleri, rehabilitasyon hizmetleri, bir işte çalışabilecek duruma getirme hazırlık programları ve dinlenme/eglenme olanaklarından etkin olarak yararlanmasını sağlamak üzere düzenlenir ve çocuğun en eksiksiz biçimde toplumla bütünleşmesi yanında, kültürel ve ruhsal yönü dahil bireysel gelişmesini gerçekleştirme amacını güder.

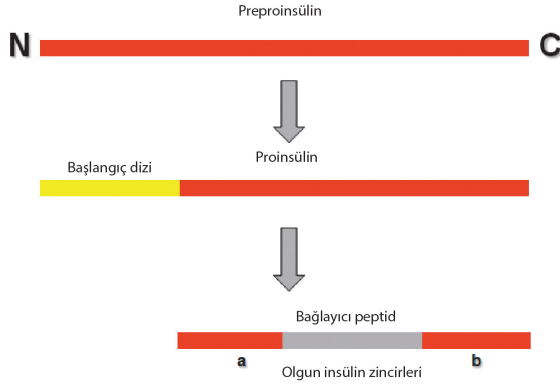
Taraf Devletler, uluslararası işbirliği ruhu içinde, özürlü çocukların koruyucu sıhhi bakımı, tıbbi, psikolojik ve işlevsel tedavileri alanlarına ilişkin gerekli bilgilerin alışverişi yanında, rehabilitasyon, eğitim ve mesleki eğitim hizmetlerine ilişkin yöntemlerin bilgilerini de içerecek şekilde ve Taraf Devletlerin bu alanlardaki güçlerini, anlayışlarını geliştirmek ve deneyimlerini zenginleştirmek amacıyla bilgi dağıtımını ve bu bilgiden yararlanmayı teşvik ederler. Bu bakımdan, gelişmekte olan ülkelerin gereksinimleri, özellikle gözönüne alınır.

Madde 24: Taraf Devletler, çocuğun olabilecek en iyi sağlık düzeyine kavuşma, tıbbi bakım ve rehabilitasyon hizmetlerini veren kuruluşlardan yararlanma hakkını tanırlar. Taraf Devletler, hiçbir çocuğun bu tür tıbbi bakım hizmetlerinden yararlanma hakkından yoksun bırakılmamasını güvence altına almak için çaba gösterirler.

Taraf Devletler, bu hakkın tam olarak uygulanmasını takip ederler ve özellikle:

- a. Bebek ve çocuk ölüm oranlarının düşürülmesi;
- b. Bütün çocuklara gerekli tıbbi yardımın ve tıbbi bakımın; temel sağlık hizmetlerinin geliştirilmesine önem verilerek sağlanması;
- c. Temel sağlık hizmetleri çerçevesinde ve başka olanakların yanı sıra, kolayca bulunabilen tekniklerin kullanılması ve besleyici yiyecekler ve temiz içme suyu sağlanması yoluyla ve çevre kirlenmesinin tehlike ve zararlarını gözönüne alarak, hastalık ve yetersiz beslenmeye karşı mücadele edilmesi;

(Devam ediyor)



Şekil 2 ♦ İnsülinin post-translasyonel modifikasyonu.

Genom Organizasyonu

İnsan DNA'sının %90'ından fazlası çekirdekte oluşturulur ve farklı kromozomlara dağılır. En küçük olan 21. kromozomda 50 milyon baz çifti varken, en büyük olan 1. kromozomda yaklaşık 250 milyon baz çifti bulunur. Her insan somatik hücre çekirdeğinde bulunan ve 6×10^9 baz çiftinden oluşan DNA iplik halinde yaklaşık 2 m kadardır. Spiral şekilli çift iplikli DNA'nın paketlenmesi histon proteinlerinin (H2A, H2b, H3 ve H4) etrafında sarmalanmasıyla başlar. Yaklaşık 140 baz çifti uzunluğundaki DNA parçası bir ana(kor) histon etrafında iki dönüş yapar. Kısa (20-60 baz çifti) bir bağlaç DNA parçasından sonra, bir sonraki ana DNA kompleksi oluşur ve kromatinde boncuk taneleri görünümünde devam ederler. Beşinci histon olan H1 ise nükleosom denilen bu yapılar arasındaki bağlama bölgelerindeki DNA'ya bağlanır. Nükleosom ipliği yeniden sarmallar oluşturarak metafazda görülen kromozom şeklinde yoğunlaşır. Tek bir hücre tüm genlerini eksprese etmez ve aktif genler, kendilerini daha kolay kopyalayabilecekleri kromatin konfigürasyonunda paketlenirler. Bazı genler, tüm hücrelerde daha düşük eksprese olurlar ve "house keeping" genler adını alırlar. Diğerleri dokuya özgüdür ve yalnız belirli doku ve hücre tiplerinde eksprese olurlar.

Kromozomlar, 60-263 megabaz DNA içerikleriyle değişken boyutadırlar. Bazı kromozomlar diğerlerinden daha fazla genlere sahiptirler ancak bu doğrudan boyutla ilgili değildir. Kromozom 19 ve 22 gen bakımından zengin iken, kromozom 4 ve 18 fakirdir. Birçok gen, çeşitli gen ailelerine mensuptur ve yakından ilişkili diziler içerirler. Bunlar, kromozom 11 ve 16'daki globin gen kümeleri gibi kümelenmişlerdir.

İnsanda total genomik DNA'nın çok küçük bir kısmını oluşturan yaklaşık 30.000 gen çifti olduğu tahmin edilmektedir. Genomdaki DNA'nın %10'undan daha az bir kısmı gen kodlamaktadır, %95'i kodlama yapmayan ve boşlukları dolduran DNA'dır (polipeptid üretimine çevrelemeyen DNA) ve fonksiyonu henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Bu DNA'nın büyük kısmı(dörtte üçü) özgündür(tek kopya DNA) ancak %30 kadari, tüm genoma dağılmıştır veya tandem tekrarları olarak düzenlenmiş tekrarlayıcı diziler(repetitif DNA) içerir ve kromozom yapısının korunmasına katkı sağlarlar. Proteinleri kodlayan diziler tek kopya DNA'nın küçük bir kısmını oluştururlar. Uzun, özgün DNA dizileri genomda oldukça enderdir. Tekrarlayan DNA dizileri arasında dağılmış olarak bulunurlar. Değişik tipteki tek-

rarlara topluca satellit DNA denir. Tekrar motifleri binlerce baz çiftiyle megasatellitler olabileceği gibi, 20-30 baz çiftlik minisatellitler ve basitçe 2 veya 3 baz çiftlik tekrarlar ile mikrosatellitler de olabilir. Örneğin, pentanükleotidler gibi kısa bir dizinin tekrarları, 1, 9, 16. kromozomların uzun kollarının proksimalinde ve Y kromozomunun uzun kolunun büyük kısmını oluşturan heterokromatik bölgelerde görülebilirler. İnsanlar arasında tandem tekrarlarında, sayı çok değişkendir ve hiperdeğişken bölgeler oluşabilir. Bunlar VNTR (variable number of tandem repeats) olarak adlandırılır ve stabil olarak kalıtlılır. Bu aşırı değişken minisatellit bölgelerin, DNA problemleriyle, belirli çekirdek diziler için araştırılması, belirli bir birey için özel olan DNA bant yapılarını verebilir ve bu durum DNA parmakizi (DNA fingerprint) testleri için kullanılabilir.

Genomda satellit DNA'dan başka, lokalize olmayan dağıntık tekrar elemanları da vardır. Alu ailesi denilen bu yapının üyeleri yaklaşık 300 baz çifti uzunluğundadır. Dizileri aynı olmasa da birbirleriyle ilişkili 500.000 Alu ailesi üyesi bulunur. İkinci dağıntık tekrarlı DNA ailesine L1 adı verilir. Kopya sayısı 100.000 kadar olan uzun tekrarlayan DNA dizileridir. Alu ve L1 dizilerinin önemi, kalıtsal hastalıklardaki bazı mutasyonlara neden olabilmeleridir.

Mikrosatellit tekrarlar ve DNA'da nükleotid dizilerindeki diğer değişkenlikler, eğer ilgilenilen gene yakın komşulukta ise DNA problemleri kullanılarak, ailelerde gen takibi yapılabilir. Bu yaklaşım hastalıklara neden olan mutasyonlar tanınmadan ve gen izole edilmeden önce, Duchenne kas distrofi ve kistik fibrozis gibi Mendelian bozuklukların belirleyici testlerle tanınmasında devrim niteliğinde olmuştur.

GENLERİN YAPISI VE EKSPRESYONU

Genleri kodlayan dizilerde devamlılık göstermeyen ve aralarında değişen sayı ve uzunlukta, kodlama yapmayan diziler vardır. Bunların görevi tam olarak bilinmemektedir. Kodlayıcı dizilere ekzon, aralarındaki dizilere intron denir. İnsan genleri boyut ve karmaşıklık açısından çok değişkendir. İnsan genomunda sadece birkaç gende, örneğin gliserol kinaz geninde bir ekzon bulunur ve intron yoktur. Bazı genlerde çok sayıda ekzon varken, bazılarında intronların toplam uzunluğu ekzonlardan fazladır. Genellikle küçük ve büyük genler arasındaki değişkenlik, intronların sayı ve uzunluklarına bağlıdır. Distrofin geni tanımlanmış en büyük genlerden biridir. Genomik DNA'da 2.4 milyon baz çiftini kapsar, 79 ekzonla kodlanır. Diğer büyük genlerde olduğu gibi, intronik diziler çok uzundur ve olgun distrofin mRNA'sı yalnızca 16 kb uzunluğundadır (genomik DNA'nın %1'inden daha azdır).

Intronlara ek olarak genin 5' ve 3' ucunda bulunan, kodlama yapmayan bölgeler ile genin içinde ve etrafında bulunan düzenleyici bölgeler de genin ekspresyonunu kontrol ederler. Genin 5' ucunda transkripsiyonun başlamasından sorumlu olan dizileri içeren promotor bölge vardır (Şekil 2-5). İnsan genomunda birkaç farklı tipte promotor bulunur. Bu promotorların hem gelişim şekillerini hem de aynı genin değişik dokularda ekspresyon düzeylerini belirleyen farklı regülatör özellikleri vardır. 5' promotor bölgesinde korunan dizilere TATA 'box' (kutusu) ve CG veya CAAT'box' denir. Bu bölgeler transkripsiyonun başlangıç dizisinin yaklaşık olarak 25-30 baz çifti öncesinde bulunan adenin ve timin yönünden zengin olan korunmuş bölgelerdir. TATA

2) DNA değişikliğinin fenotipe yansımaları için tek mutant allelin yeterli olup olmaması. Buna göre otozomal dominant, otozomal resesif, veya cinsiyete bağlı (X'e bağlı dominant, X'e bağlı resesif ve Y'ye bağlı) olmak üzere üç temel kalıtım şekli vardır. Y kromozomu üzerinde bulunan genlerdeki değişikliklere bağlı az sayıda fenotip bulunmaktadır ve bunlardan kalıtılabilenlerin sayısı son derece azdır. Bu nedenle burada tartışılmayacaktır. X kromozomu üzerinde olup Y kromozomunda karşılığı olan (yalancı otozomal bölgelerde bulunan) az sayıda gendeki değişiklikler otozomal kromozomlardaki gen değişimleri gibi kalıtılırlar. Tek geni bile ilgilendirse mitokondrial DNA'da bulunan değişiklikler farklı kurallarla kalıtılırlar ve Mendel kalıtımına dahil edilmazler.

Bir genotipin fenotipe herhangibir şekilde yansımına penetrans denir. Bir genotipin penetransının azalmış olması o genotipi taşıyanların bir kısmında hastalığın hiçbir belirtisinin görülmediği anlamına gelir. Aynı genotipe sahip kişilerde hastalığın klinik bulgularının birbirinden farklı olmasına değişken ekspresyon denir. Bu, hastalığının klinik şiddetinin farklı olması, farklı organ veya dokuların tutulması veya hastalık başlama yaşının ya da progresyonun farklı olması şeklinde olabilir. Penetransın düşük olması veya ekspresyonun değişkenliği tüm kalıtım biçimlerinde bulunabilir. Bir aile ağacı değerlendirilirken bu iki olasılığın her zaman akılda tutulması gerekir.

Bir başka akılda tutulması gereken nokta aynı fenotiple sonuçlanan genetik veya genetik olmayan farklı nedenler olabileceğidir. Çevresel bir nedenle ortaya çıkan ve genetik nedenle ortaya çıkan fenotipleri taklit eden duruma fenokopi denir. Buna güzel bir örnek intrauterin sitomegalovirus enfeksiyonu gibi çevresel bir nedenle ortaya çıkan sensorinöral işitme kaybıdır. Aynı ailede genetik nedenli işitme kaybıyla beraber bu şekilde oluşmuş fenokopiler bulunabilir. Aynı fenotipe yol açan birden fazla gen de bulunabilir. Buna lokus heterojenliği denir. Bir başka genetik heterojenlik durumu da allel heterojenliğidir. Bu durumda aynı lokusta birden fazla DNA değişikliği aynı fenotiple

sonuçlanır. Ancak hem lokus hem de allel heterojenliğinde farklı lokus veya farklı alellerle ortaya çıkan hastalıklarda bazen küçük bazen de oldukça belirgin fenotipik farklılıklar oluşabilir. Buna genotip-fenotip korelasyonu denir.

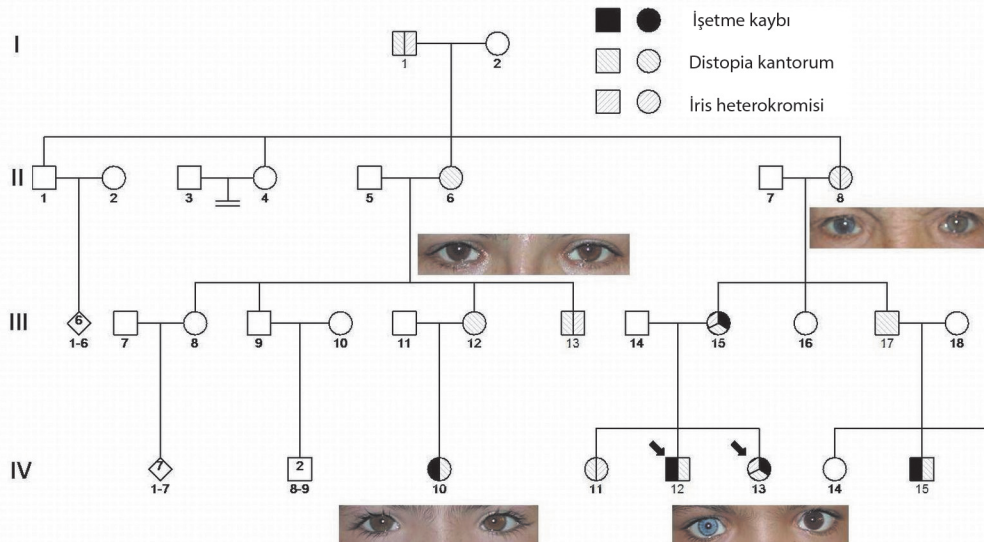
Otozomal Dominant Kalıtım

Mendel'in tanımladığı şekliyle saf dominant fenotipler, bir gen değişikliği heterozigot iken ortaya çıkar ve homozigot iken de aynen görülür. Bu şekilde kalıtılan insan hastalığı çok nadirdir, belki de yoktur (sıklıkla Huntington hastalığı örnek olarak verilir). Dominant hastalıkların neredeyse tamamı homozigotken daha ağır bir fenotipe yol açar. Bazen aynı lokustaki iki farklı alelin ikisi de fenotipe yansır. Klasik olarak kan grubu allellerinin örnek olarak verildiği bu duruma kodominant denir.

Otozomal dominant kalıtım genellikle her kuşakta görüldüğünden dikey kalıtıldığı söylenir. Yani her etkilenmiş bireyin anne veya babası etkilenmiştir (Şekil 2). Ancak iki temel nedenle bu tür aile ağaçları çok sık görülmez. Bunlardan birincisi hastalıktan hastalığa değişen sıklıkta yeni mutasyonların ortaya çıkmasıdır. Böyle aile ağaçlarında anne babası sağlıklı olan etkilenmiş bir birey vardır. İkinci önemli neden ise penetransın tam olmamasıdır. Bu durumda tamamen etkilenmiş bir çocuğun sağlıklı görünen anne babasının üzerindeki kuşaklarda aynı hastalık tanısı almış bireyler olabilir. Ancak ekspresyon farklılığı olabileceği ve aynı genetik değişiklik bulunduğu halde farklı bulgular gösteren bireyler olabileceği her zaman akılda tutulmalıdır. Zorunlu olarak mutasyon taşıdığı düşünülen bireyler gerekirse laboratuvar incelemeleri de yapılarak fenotipik bulgular açısından değerlendirilmelidir.

Otozomal dominant kalıtımda bir fenotipe sahip her birey bu fenotipi çocuklarına %50 olasılıkla iletir. Burada önemli olan nokta bu olasılığın her gebelikte aynı olduğu ve daha önceki hasta veya sağlıklı çocuk sayısından etkilenmediğidir.

Fenotipik olarak etkilenmemiş bireyler otozomal dominant kalıtılan bir fenotipi çocuklarına iletmezler. Ancak burada iki



Şekil 2 ♦ Otozomal dominant kalıtım gösteren, Tip 1 Waardenburg sendromlu bir aileye ait aile ağacı. Bu sendromun bulgularından işitme kaybı, distopia kanorum (iç kantsular arasındaki mesafenin artması) ve iris heterokromisinin (irisin farklı renklerde olması) etkilmiş bireylerdeki dağılımı ekspresyonun değişkenliğini göstermektedir.

mayoz bölünme esnasında gerçekleşmiş olan crossing over hadisesi nedeniyle kromozomlar üzerinde homozigot ve heterozigot bölgeler oluşmuştur. Bugüne kadar uniparental izodizomi nedeniyle oluşan homozigositeye bağlı olarak hastalarda ortaya çıktığı gösterilmiş resesif hastalıklar arasında Chediak-Higashi sendromu, maple syrup hastalığı, piknodizostozis, epidermolizis bullosa (Herlitz tipi), Usher sendromu, retinal distrofi, 5-alfa redüktaz eksikliği, kistik fibrozis, osteogenezis imperfekta, konjenital klor ishali, beta talasemi major, Leigh sendromu, şilomikronemi, Bloom sendromu, Duchenne kas distrofisi gibi bir çok hastalık bulunmaktadır. Otozomal resesif mutasyonların izodizomi yoluyla homozigot hale gelerek hastalığa yol açması durumuna diğer kromozomlarla karşılaştırıldığında 1, 2 ve 7. kromozomlar üzerinde taşınan mutasyonlarda daha sık rastlanmaktadır. Yukarıda isimleri sayılan birçok resesif hastalığın geni bu üç kromozom üzerinde yer almaktadır.

Birinci mayoz bölünme hataları neticesinde oluşan trizomi durumundan kurtulmak için mitoz bölünmede normal gameteki kromozomun kaybedilmesi sonucunda oluşan uniparental dizomiye heterodizomi denir. Bu durumda aynı ebeveyndeki çifti oluşturan iki kromozom birden aktarılmıştır. Fakat yukarıda bahsedilen crossing over olayı nedeniyle izodizomik kromozom bölgelerinin bulunması da söz konusudur. Trizomiden kurtulmak amacıyla mitozda kromozom kaybı yoluyla oluşan UPD'de mozaik durumlar söz konusu olabilmektedir. Kişide hem trizomi, hem de UPD'li hücre guruplarının birlikte bulunduğu durumlarda hastalık tablosu oluşabilmektedir.

GENOMİK İMPRINTING

Genomik imprinting, otozomal bir genin ekspresyonunun allellerin sadece birinden gerçekleştiği ve hangi alleden gerçekleşeceğinin allelin köken aldığı ebeveynin cinsiyetine (anne veya baba) bağlı olduğu duruma verilen isimdir. Ebeveynin cinsiyetine göre, belirli genlerin veya domainlerin ekspresyonunun geri dönüşümlü bir metilasyon süreciyle sessizleştirildiği hali tanımlamaktadır. Sonuçta oluşan tablo, kişinin belli genler veya domainler açısından işlevsel olarak hemizigot olmasıdır. Bu nedenle, bir kişinin aynı ebeveyninden köken alan iki kopya kromozomunun bulunması, diğer ebeveyninden gelecek olan kromozomun işlevlerini bütünüyle yerine getirmek için yeterli olamayacak ve hastalıklara yol açabilecektir.

Bu ilişki, ilk kez bir genomik imprinting ilişkili durum olarak UPD15 mat ile Prader-Willi Sendromunun (PWS) birlikteliğinin gösterilmesiyle kurulmuştur. Bunu takip eden yıllarda genomik imprinting ile ilişkili olarak UPD'nin sorumlu olduğu yeni hastalıklar bulunmuştur.

Uzun yıllardır 15q11-13 bölgesindeki küçük bir delesyonun PWS'na yol açtığı bilinmekteydi. Ancak, daha sonraları aynı bölgedeki delesyonun Angelman Sendromuna da (AS) sebep olabileceği ve delesyon eğer anneden gelen 15. kromozomda ise AS'na, babadan gelende ise PWS'na yol açtığı gösterildi. Bugün, UPD yoluyla iki maternal kopya 15. kromozoma sahip kişilerde (UPD15 mat) PWS, iki paternal kopya 15. kromozoma sahip kişilerde (UPD15 pat) ise AS geliştiği bilinmektedir. Özet olarak, aynı ebeveyninden gelen iki kopya 15. kromozom farklı ekspresyon özellikleri olduğu için diğer ebeveyninden gelmesi beklenen 15. kromozomun eksikliğini telafi edememekte ve hastalık oluş-

Tablo 3 • Genomik İmprenting Değişikliği Yoluyla Klinik Bulgu Veren UPD'ler

UPD Tipi	Sendrom
UPD6 pat	Geçici neonatal diyabet
UPD7 mat	Silver-Russell
UPD11 pat	Beckwith-Wiedemann
UPD14 mat	Büyüme geriliği, erken puberte
UPD14 pat	Cücelik, göğüs kafesi hipoplazisi
UPD15 mat	Prader-Willi
UPD15 pat	Angelman
UPD20 mat	Büyüme geriliği, hiperaktivite

maktadır. Farklı ebeveynlerden gelen 15. kromozomlar normal kişilerde hemizigot bir şekilde çalışmaktadırlar.

PWS ve AS ile ilgili bu bulguların saptanmasından sonra UPD'nin genomik imprinting sistemini bozması nedeniyle ortaya çıktığı gösterilmiş birçok hastalık olmuştur. Bu hastalıklar Tablo 3'de gösterilmektedir.

KAYNAKLAR

Multifaktöriyel Kalıtım

- Cobourne MT. The complex genetics of cleft lip and palate. *Eur J Orthodont* 2004; 26: 7-16.
- Goldmuntz E. Recent advances in understanding the genetic etiology of congenital heart disease. *Curr Opin Pediatr* 1999; 11: 437-443.
- Goh SL, Tan JVK, Kwek KYC, Yeo GSH. Recurrent neural tube defects. *Singapore Med J* 2006; 47(8):728-729.
- Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF. Thompson and Thompson Genetics in Medicine (6th Ed). Saunders, 2004.
- Padmanabhan R. Etiology, pathogenesis and prevention of neural tube defects. *Congenital Anomalies* 2006; 46, 55-67.
- Wald NJ. Folic acid and the prevention of neural tube defects. *N Engl J Med* 2004; 350: 101-103.

Antisipasyon

- Alikaşifoğlu M, Topaloğlu, Tunçbilek E, Ceviz N, Anar B, Demir E, et al. Clinical and genetic correlate in childhood onset Friedreich ataxia. *Neuropediatrics* 1999; 30: 72-6.
- Allingham-Hawkins DJ, Babul-Hirji R, Chitayat D, et al. Fragile X premutation is a significant risk factor for premature ovarian failure: The International Collaborative POF in fragile X study-preliminary data. *Am J Med Genet* 1999; 83: 322-25.
- Arbizu T, Santamaria J, Gomez JM, Quilez A, Serra JP. A family with adult spinal and bulbar muscular atrophy, X-linked inheritance and associated testicular failure. *J Neuro Sci* 1983; 59: 371-82.
- Cassandro E, Mosca F, Sequino L, De Falco FA, Campanella G. Oto-neurological findings in Friedreich's ataxia and other inherited neuropathies. *Audiology* 1986; 25:84-91.
- Child JS, Perloff JK, Bach PB, Wolfe AD, Perlman S, Kark A. Cardiac involvement in Friedreich's ataxia: a clinical study of 75 patients. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7: 1370-78.
- Coffee B, Zhang F, Warren ST, Reines D. Acetylated histones are associated with FMR1 in normal but not fragile X syndrome cells. *Nat Genet* 1999; 22: 98-101. Erratum. 1999. *Nat Genet* 22(2): 209.
- Cossee M, Schmitt M, Campuzano V, et al. Evolution of the Friedreich's ataxia trinucleotide repeat expansion: founder effect and premutations. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 7452-57.

tif X kromozomu hemen hemen tamamen sessizleşmiştir ve bazı istisnalarla, genleri hiç transkripsiyona uğramaz.

İnaktivasyon mekanizması tam olarak anlaşılamamakla birlikte, Xq13'te lokalize olan "inaktivasyon merkezi"nin kontrolü altında olduğu bilinmektedir. X inaktivasyon merkezinde farklı bir gen, X inaktivasyonunda anahtar regülatör olan XIST geni yer alır. XIST(inaktif X-spesifik transkript), X inaktivasyonunun başlaması ve yayılması için gerekli ve yeterli olan, sadece inaktif X kromozomundan eksprese olan bir genidir; yokluğunda X inaktivasyonu gerçekleşemez.

X inaktivasyonu dişilerin somatik hücrelerinde rastgele (random) gerçekleşir ve iki hücre popülasyonundan oluşan X kromozomlarından biri ya da diğerinden gelen allellerin eksprese olduğu mozaik bir yapı oluşturur. Ancak yapısal olarak anormal bir karyotip varsa, örneğin; X kromozomunda yapısal dengesizliği olan hastaların hemen hepsinde, belki de önemli klinik anormalliklere yol açabilecek genetik açıdan dengesiz, yapısal olarak anormal olan kromozom, daima inaktif X'tir.

Dişi somatik hücrelerinde X kromozomlarından birinin tümü inaktif olsa da, kısa kolun bazı bölgelerinde ve uzun kolun en az bir bölgesinde inaktivasyondan kurtulmuş, hem aktif hem de inaktif X kromozomunda eksprese edilmeye devam eden genler bulunur. Bunlardan biri X'in uzun ve kısa kollarının en ucunda "psödootozomal bölge"de yer alan genlerdir. Kısa koldaki bu bölge Y kromozomuyla eşleşen dizilerinden dolayı X ve Y kromozomlarının mayoz bölünme sırasında eşleşmesine ve crossing over ile materyal değişimine olanak tanır. Psödootozomal bölgedeki genler aktif olduğu için, hem dişiler (XX), hem de erkekler (XY) böyle genlerin eksprese edilen iki dozuna sahiptir. Psödootozomal bölgedeki genler için alleller X'ten Y'ye crossing over ile de erkekten erkeğe geçiş gösterebilir, daha sonra tekrar erkek çocuğa aktararak otozomal kalıtımı taklit edebilir.

İnaktivasyondan kurtulan X'e bağlı genlerin bir diğer grubu kısa ve uzun koldaki psödootozomal bölgenin dışında kalır; Y

kromozomu üzerinde bu genlerin de benzer kopyaları vardır, dolayısıyla hem erkekler, hem dişiler bu genlerin de iki aktif kopyasını bulundurlar.

X kromozomunun kısa kolundaki genlerin 1/3'ünün inaktivasyondan kaçarken, X'in uzun kolundaki genlerin sadece %5'inin inaktivasyondan kaçabildiği gösterilmiştir. Bu da X kısa kolunu içeren dengesizliklerde daha önemli sonuçlar çıkabileceğini göstermektedir. İnaktivasyondan kaçan genlerin klinik önemi belli olmamakla beraber bu genler seks kromozom anöploidilerdeki bazı klinik özellikleri açıklayabilir.

X'e Bağlı Genlerin Heterozigotlarda Değişken Ekspresyonu

İnaktivasyon, gelişen embriyonun 100'den az hücresinin bulunduğu bir embriyonik gelişim döneminde rastgele olduğu için, taşıyıcı dişilerin çeşitli dokularında normal veya mutant allellerin aktif kaldığı hücre oranı değişkenlik gösterebilir. X'e bağlı hastalıkların ekspresyonundaki klinik değişkenlik heterozigotlarda sık görülür ve kişi tamamen normal ya da kusuru tam olarak gösteren her iki aşırı uçta da olabilir. "Etkin heterozigotluk" olarak tanımlanan bu durum aralarında renk körlüğünün, hemofili A'nın (klasik hemofili, faktör VIII eksikliği), hemofili B'nin (Christmas hastalığı, faktör IX eksikliği), Duchenne musküler distrofi (DMD) ve X'e bağlı bazı göz hastalığının bulunduğu birçok X'e bağlı hastalıkta tanımlanmıştır.

Dengesiz yani "skewed" inaktivasyonun bir diğer şekli; heterozigot bir dişinin dokularının bazılarında veya tümünde, mutant allelin inaktif X üzerinde olması olarak görülebilir ve X'e bağlı bazı hastalıkların özelliğidir. Genel olarak, bu tipte skewed inaktivasyon asemptomatik heterozigotlarda görülür ve başlangıçta aktif X üzerinde mutant allel bulunduran hücrelerde, hücrenin hayatta kalmasında veya çoğalmasında bir dezavantajın varlığını yansıttığına inanılmaktadır.



Resim 13 ♦ 45,X Turner Sendromu (HÜTF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Genetik Ünitesi Sitogenetik Arşivinden)



Resim 1 ♦ Epibulber dermoid ve üst kapakta kolobom (İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik AD arşivinden alınmıştır)

mandibula hipoplazisinin eşlik ettiği durum olarak tanımlanır. HFM izole olduğu gibi multipl malformasyon kompleksinin bir parçası olarak da karşımıza çıkabilir. Anomalili vakaların %30'u bilateral olduğu için bazı klinisyenler kraniyofasiyal mikrozomi olarak da adlandırır. Olguların %10-15'inde renal anomaliler, %25-30'unda ise servikal vertebra anomalileri gözlenir. İşitme testi mutlaka yapılmalıdır, olgularda ileti tipi veya karma (ileti+sinirsel) tip işitme kayıpları gözlenebilir. Epibulbar dermoid, vertebra anomalileri ve konjenital kalp anomalilerinin gözleendiği durumda sendrom Goldenhar sendromu adını alır ve bu durum HFM klinik yelpazesinin en ağır formu olarak tanımlanabilir (Resim 1). Hemifasiyal mikrozominin geni klonlanmamıştır.

Treacher Collins sendromu benzer bilateral tutulumla alt gözkapağı kolobomlarının eşlik ettiği bir sendromdur.

Kranyosinotzolar kalvaryum kemiklerinin prematür füzyonunun gözleendiği patolojik bir durumdur. Sporadik kranyosinotzoların sıklığı 1700 ila 2500 doğumda birdir. Kalıtsal tiplerin sıklığı ise 1/ 25000'dir. En sık gözlenen tekli füzyon sagittal sütürde gözlenir. Koronal, metopik ve lambdoid sütür sinotzoları sıklığı sagittal sütür sinotzozunu izler. Çoğu otozomal dominant kalıtılan bu sendromlardan sorumlu genler FGFR ailesi genleri, TWIST ve MSX2 dir.

Saçlı derinin minör anomalileri arasında en özgün olanı aplazia kutis konjenitadır. Trizomi 13 olgularında saçlı deride birden fazla yerde gözlenen bu anomali birkaç sendromda daha gözlenir. Saçın tüm anomalileri minör anomaliler olarak değerlendirilmesine karşın oldukça özgündür. Griscelli sendromundaki gümüş-sarı saç rengi ile ışık mikroskopisinde melanozomların kümelenmiş hali ve trikotiyodistrofideki ışık mikroskopisinde kaplan kuyruğu görünümü tanı koydurucudur.

Göz bölgesinin çok sayıda minör ve majör anomalisi olmasına rağmen en özgün olanları hemifasiyal mikrozomide gözlenen epibulber dermoid ve Treacher Collins sendromundaki gözkapağı kolobomlarıdır (Resim 1 ve 2)



Resim 2 ♦ İris kolobomu (İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik AD arşivinden alınmıştır)



Resim 3 ♦ Preoriküler çöküntü ve kulak memesinde çizgilenme (İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik AD arşivinden alınmıştır)

Kulak bölgesindeki minör anomalilerden preoriküler çöküntü (pit) ve deri uzantıları işitme testi ve renal ultrasonografi istenmesi için uyarıcı özellik taşırlar. Beckwith Wiedemann sendromunda ise kulak memesi arkasında zimba deliği şeklindeki çöküntü ve çizgilenmeler tanıya yönelmede önemlidir (Resim 3).

Oral bölge çok sayıda anomaliyi içerir. Damak şekil anomalileri özgün olmasa da frenulum yokluğu holoprosensefali sekansı için dikkat çekici, yaygın frenulum varlığı ise Ellis van Creveld sendromu için tanı koydurucu olabilir (Resim 4). Diş yapısı dentinogenesis imperfekta varlığında, osteogenezis imperfekta alt tip tayininde yardımcı olurken, ön kesici dişlerin konik olması ektodermal displazilerin önemli bir özelliği olarak karşımıza çıkar. Tek ön kesici diş de holoprosensefali sekansının minör bulgusudur (Resim 5).

Ekstremitelerde eller ve ayaklardaki majör ve minör bulgular tanıya katkıda bulunabilir. Örneğin 4.-5. metakarp kısalığı Turner ve Noonan sendromunda gözlenirken, trifalangeal başparmak Holt-Oram sendromunda sık rastlanan bir anomalidir.



Resim 4 ♦ Ellis van Creveldli olguda yaygın frenulum (İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik AD arşivinden alınmıştır)



Şekil 2 ♦ a) Fragil X sendromu, b) Rett sendromu

başlangıcındaki CGG tekrar sayısındaki artışı ile ortaya çıkan X'e bağlı kalıtılan bir üçlü tekrar hastalığıdır, X'e bağlı zihinsel yetersizliklerin %20'sinden sorumludur. Sebebi bilinmeyen GY/ZY olan erkeklerde %2-6 oranında *FMR1* geninde mutasyona rastlanmaktadır. Erkeklerde kromozom analizinden sonra klinik bulguları uygunsa İkinci yapılacak olan Fragil-X sendromunu araştırmaktır. Rett sendromu ise kız çocuklarında postnatal mikrosefali ve stereotipik el hareketleri ile ortaya çıkan ve 1/8500-15.000 kızda görülen bir ZY sendromudur (Şekil 2b). Kızlarda ciddi ZY'nin ikinci en sık nedenidir. X'e bağlı dominant kalıtılır, erkeklerde öldürücüdür. X kromozomu üzerindeki *MECP2* geninde mutasyon sonucu histon asetilasyonu bozulmuştur. *MECP2* geni mutasyonları Rett sendromu olmadan izole konuşma ve öğrenme bozuklukları olan çocuklarda saptanmaktadır. Rett sendromu erkeklerde yaşla bağdaşmaz, ancak *MECP2* geni duplikasyonu olan yaşayan erkek Rett sendromları vardır.

Tüm ekzom dizileme ve Tüm genom dizileme yöntemleri: 2005 yılından itibaren uygulanan ve 2010 yılından itibaren hız kazanan **tüm ekzom dizileme (TED)** yöntemleri ile en sık olarak bilinmeyen nedeni ZY/GY olan hasta grupları çalışılmıştır. 2011 yılında Najmabadi ve ark. tarafından yapılan ilk geniş çalışmada aralarında akrabalık olan 136 aile önce homozigote haritalaması sonra TED ile incelendiğinde 23 bilinen, 50 aday gen olmak üzere 78 ailede (%57) gen mutasyonu bulunmuştur. Bir başka çalışmada 2012 ve 2014 yılları arasında %88'i bilinmeyen GG/ZG olan pediatrik yaş grubu 2000 hasta TED ile araştırılmış, **%25.2 sinde** (504 hasta) moleküler tanı bildirilmiştir. Farklı TED çalışmalarında ZY/GY hastalarında tanı şansı %13-35 olarak bildirilmektedir. Bilinmeyen hastalıklarda TED uygulamaları rutin olarak kullanılmaktadır. Genomun kodlanmayan bölgelerindeki mutasyonları tanımlaması sağladığı için **Tüm genom dizileme yöntemi ile** bilinmeyen hastalıkların araştırılmasında tanı oranı daha yüksektir. Ağır GY/ZY grupta, %60 tanı oranı sağladığını gösteren çalışmalar bildirilmeye başlanmıştır. Ancak bu metod henüz çok pahalı olduğu için araştırma amaçlı kullanılmaktadır.

GENETİK DANIŞMA

Tek gen hastalıkları, Fragil-X, Rett sendromu ve kromozomal hastalıklarda (Down sendromu, mikrodelsiyon sendromları, subtelomerik delesyonlar, vs.) hastalığa özgün tekrarlamaya riski hesaplanır. Nedeni bilinmeyen GY/ZY' de ise ampirik riskler verilir. Bir çalışmada; eğer ZY ağırsa ve indeks olgu erkekse, tekrarlamaya riski erkek kardeşinde %8-9, kız kardeşinde %3, indeks olgu kıza erkek ve kız kardeşinde tekrarlamaya riski yaklaşık %5 olarak bulunmuştur.

TEDAVİ

Zekâ/gelişimsel yetersizliği olan çocuklarda erken tanı tedavinin erken başlaması için çok önemlidir. Tedavi, GY/ZY nedeni ve ağırlığı ile ilişkili olarak değişmekle birlikte, süt çocukluğu döneminde kaba motor fonksiyonların kazanımı için fizyoterapi ve vitamin desteği, ileri aylarda özel eğitim ve konuşma terapisi, okul çağında özel eğitimle desteklenen okulda sağlıklı çocuklarla birlikte kaynaştırma eğitimi ve iş terapisini kapsar. Psikolojik destek ve aile danışmanlığı rehabilitasyon hizmetlerinin verimini arttırdığı, çocuğun hekim tarafından izlemi ise tedavinin devamlılığı için çok önemlidir.

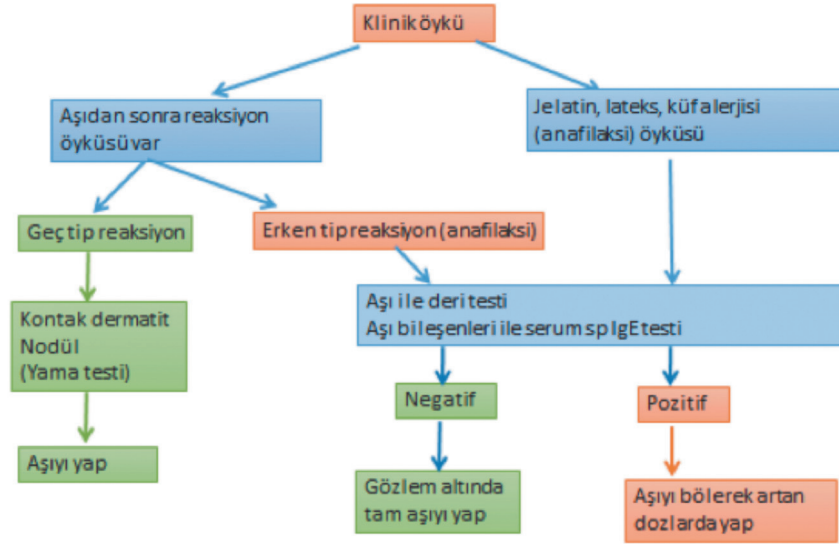
Denenmekte Olan Farmakolojik Tedaviler

1-Down sendromlu çocuklarda beyin asetilkolin düzeyi düşük olduğu için Piracetam gibi beyinde asetilkolin kullanımını arttıran ilaçlar kullanılmış, dikkat, öğrenme ve hafıza gibi kognitif fonksiyonları artırıcı etkisine rağmen agresivlik, irritabilite ve obezite artırıcı yan etkisi nedeniyle kullanımı önerilmemektedir. Donepezil: antikolinergik inhibitörü olarak, hafıza ve konuşma üzerine olumlu etki yaptığı ileri sürülmüş ancak kontrollü çalışmalarda tedavi sonrası faydalı bulunmamıştır.

Son yıllarda DS'lu embriyoya sahip anne farede; gerek çok bilinen bir antidepresan olan Prozac (Fluoxetine) gerekse yoğun antioksidan olan Apigeninin prenatal kullanımının doğum sonrası DS farede kognitif fonksiyonları düzelttiğini gösteren çalışmalar yayınlanmaktadır. Bir invitro çalışmada ise ekstra 21.ci kromozomdaki *DYRK1A* geni içine X inaktivasyon geni olan Xist genini yerleştirerek kromozom üzerindeki diğer genleri inaktive etme denenmiş, ekstra kromozomu bar cisimciğine dönüştürülme başarılmış ve bu çalışma ile kromozomu susturarak tedavi etme yolunun açılacağı ileri sürülmüştür.

Dyrk1A proteini tirozin fosforilasyonunu düzenleyen bir kinazdır ve nöronal gelişimde önemli bir rolü vardır. Down sendromunda fazla miktardaki ekspresyonu bilişsel problemlerden sorumludur. En son çalışmalar Dyrk1A protein inhibitörü ve yeşil çayda bulunan bir polifenol olan **epigallocateşin gallat (EGCG)**'ın transgenik DS'lu fareler üzerine etkisi ile ilgilidir; bu tedavi ile bilişsel performans geliştirilmiştir ancak bu etkinin geçici olduğu görülmüştür. Öte yandan, DS'li genç yetişkinlerde yapılan bir pilot çalışmada, EGCG'nin hafızanın bazı yönlerini geçici olarak iyileştirdiği gözlenmiş ve özel eğitim tedavisi ile birlikte kullanımı tavsiye edilmiştir.

2. Fragil X sendromu: Gamma aminobutirik asid reseptör (GABA) yolağında görevli GABA A ve B reseptör antagonistlerinin kullanımının kortikal eksitasyonu azalttığı ve Fragil-X sendromunda davranış ve öğrenmeyi artırdığının gösterildiği faz



Şekil 1 ♦ Aşı sonrası alerjik reaksiyon öyküsü olan çocuğa yaklaşım.

Tablo 3 • Aşı Bileşenlerine Karşı Alerjisi Olan Çocuklarda Aşılama Önerileri

Bileşen	Aşı	Aşılama Önerisi
Yumurta	KKK	Rutin aşılama
	Influenza	Rutin aşılama
	Sarı humma	Yumurta alerjisi varsa, aşı ile deri testi, pozitif ise aşı bölünerek gözlem altında artan dozlarda verilir
Süt	DTaP	Rutin aşılama
	Tdap	
	Td	
Jelatin	KKK	Rutin aşılama, Jelatin alerjisi varsa aşı ile deri testi, pozitif ise aşı bölünerek gözlem altında artan dozlarda verilir
	Varicella	
	Zoster	
	Influenza	
	Kuduz	
Küf	Sarı humma	Rutin aşılama, Küf alerjisi varsa aşı ile deri testi, pozitif ise aşı bölünerek gözlem altında artan dozlarda verilir
	Hepatit B	
	Kuadrivalan HPV	
Latex	Genellikle sentetik hipoalerjenik tipi kullanılıyor	Rutin aşılama
		Küf alerjisi varsa aşı ile deri testi, pozitif ise aşı bölünerek gözlem altında artan dozlarda verilir

ta alerjisi olan çocuklarda özel önlem alınmadan yapılabilir. Ancak anafilaktik tipte, ciddi yumurta alerjisi olanlarda öncelikle aşı ile deri testlerinin yapılması ve sonuca göre hareket edilmesi önerilir. Günümüzde Avrupa ve ABD’nde üretilen, inaktive ve canlı influenza aşılarında ovalbümün miktarı alerjiye neden olmayacak düzeylere düşürülmüştür. Bu yüzden yeni kuşak influenza aşıları, KKK ve kuduz aşısında olduğu gibi, yumurta alerjisi

dikkate alınmaksızın, bütün çocuklara, rutin önlemler alınarak uygulanması önerilir.

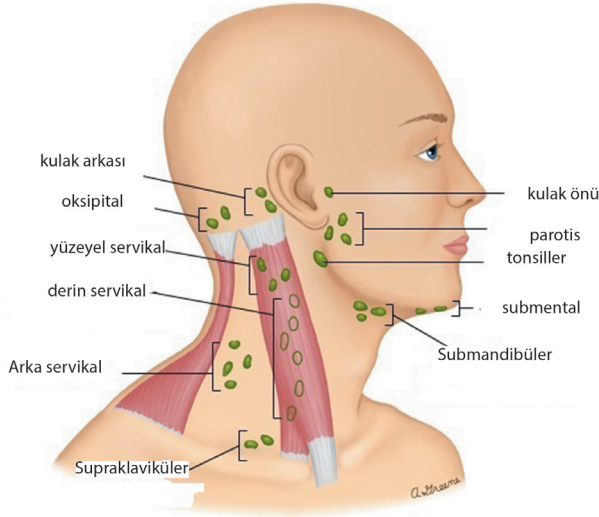
KKK ile bildirilen anafilaksi vakalarının önceleri içerdiği yumurtaya bağlı olduğu düşünülmüş olsa da sonrasında içerdiği jelatine karşı olduğu anlaşılmıştır. Ancak anafilaksi gelişen çocuklarının çoğunun jelatini tüketmede bir sorunu olmadığı görülmüş, bununla birlikte ciddi jelatin alerjisi olan ve anafilaksi gelişen vakalar da bildirilmiştir. Günümüzde jelatin çoğu canlı virüs aşısında stabilizatör olarak yer alsa da artık daha az alerjenik olan, sentetik tipi kullanılmaktadır. Ciddi jelatin alerjisi olan bir çocukta jelatin içeren bir aşı yapılacaksa veya tekrarı gerekiyorsa önce spesifik IgE ve/veya alerji deri testi yapılmalıdır.

DTaP ve Tdap ve OPV alerjik reaksiyona neden olamayacak kadar az miktarda (nanogram) kazein içermektedir. Literatürde DTap ve Tdap ve OPV ile anafilaksi gelişen toplam 12 vaka incelenmiş ve bu çocukların hepsinde çok ciddi inek sütü alerjisi olduğu saptanmıştır. Öte yandan ciddi inek sütü alerjisi olan birçok çocukta bu aşılar ile reaksiyon görülmemesi, anafilaksiye neden olan aşılarla büyük süt peptidlerinin bulaşmış olabileceğini düşündürmektedir. Onun için günümüzde nanogram miktarda kazein içeren DTap, Tdap, OPV aşıları ile aşılamada ciddi inek sütü alerjisi olan çocuklar dahil, özel önlem alınması gerekmemektedir.

Ciddi inek sütü ve yumurta alerjisi olan çocuklarda yeni bir aşı kullanılacaksa, aşının içeriği mutlaka incelenmelidir. Örneğin ülkemizde kısa bir dönemde kullanılan kızamık aşısı laktalbümin içermekte idi, ciddi inek sütü alerjisi olan bir çocukta bu aşı ile bir anafilaksi olgusu bildirilmiştir.

KAYNAKLAR

- Caubet JC, Rudzeviciene O, Gomes E, et al. Managing a child with possible allergy to vaccine. *Pediatr Allergy Immunol* (2014)25:394-403
- Dreskin SC, Halsey NA, Kelso JM et al. International consensus (ICON): allergic reactions to vaccines. *WAO Journal* (2016)9:32
- Kelso JM, Greenhawt MJ, Li JT, et al. Adverse reactions to vaccines. *J Allergy Clin Immunol* (2012)130:25-43
- Wood AR. Allergic reactions to vaccines. *Pediatr Allergy Immunol* (2013)24:521-526



Şekil 1 ◆ Baş ve boyun lenf nodlarının yeri.

reus, grup B streptokok veya Gram-negatif bakteri enfeksiyonları düşünülebilir. Daha büyük çocuklarda ateş ve solunum yolu enfeksiyonu bulguları eşliğinde boyunda bilateral, yumuşak, birbirinden ayrık ve hafif hassas lenfadenopatiler viral sendrom, A grubu beta hemolitik streptokok ve mikoplazma enfeksiyonlarını akla getirmelidir. Kızamık, kızamıkçık, adenoviral ve enteroviral enfeksiyonlar suboksipital ve posterior auriküler bölgelerde lenf düğümü büyümesine neden olur. Preauriküler lenfadenopatiler ise tüberküloz, tularemi ve non-tüberküloz mikobakteri enfeksiyonlarında görülür. *Bartonella henselae* (kedi tırmığı hastalığı) ya bağlı Perianaud oküloglandüler sendromda ağır konjonktivit ve aynı tarafta preauriküler lenfadenopatiler mevcuttur. Aksiller lenf düğümü biyopsisi uygulanan 31 olgunun derlendiği bir çalışmada %35 reaktif hiperplazi, %16 kedi tırmığı hastalığı saptanmıştır. Hidradenitis supürativa, terminal epitel defekti sonucu daha çok kilolu adolesan kız çocuklarında görülen tekrarlayan aksiller apselerin nedenidir. Bacille Calmette-Guérin (BCG) aşısı komplikasyonu olarak aynı tarafta aksiller bölgede granülomatöz lenfadenit görülebilir (Resim 1). Epitektör lenfadenopatiler çoğunlukla patolojiktir. İnguinal lenf düğümü büyümelerinin, eğer 3 cm'den büyük değilse, genellikle özgün bir sebebi yoktur. Supraklaviküler (veya alt servikal) lenfadenopati yüksek olasılıkla (%75) malignite riski taşır. Sağ supraklaviküler adenopati mediastinal lenf bezi kanseri, sol supraklaviküler lenfadenopati ise karın içi malign hastalık (en sık lenfoma) belirtisidir.

Yaygın Lenfadenopatiler

Genellikle sistemik bir hastalığın belirtisidir. EBV ve CMV yaygın lenfadenopati sebeplerindendir (Tablo 4). Enfeksiyöz mononükleozda ateş, farenjit ve bilateral simetrik posterior servikal lenfadenopati görülür. İnguinal ve aksiller lenfadenopati de saptanabilir. Akut semptomatik insan immün yetmezlik (HIV) sendromunun 2. haftasında olguların çoğunda aksiller, servikal ve oksipital lenfadenopatiler mevcuttur. Miliyer tüberküloz yaygın lenfadenopatinin önemli sebepleri arasındadır.



Resim 1 ◆ BCG aşısına bağlı lenfadenit.

Klinik

Öyküde eşlik eden semptomlar ve hastalığın süresi; pastörize edilmemiş süt veya iyi pişirilmemiş et tüketimi; diş problemleri; deri lezyonları ve travma; kedi tırmalaması, kene tutunması, böcek ısırması; tüberkülozlu hasta ile temas ve kullanılan ilaçlar (ör: fenitoin) sorgulanmalıdır. Fizik muayenede saçlı deri ve konjonktiva bulguları, karaciğer ve dalak büyümesi olup olmadığına bakılmalıdır. Büyüyen lenf düğümünün yeri, tek bölgede ya da yaygın olması, kıvamı, hareketliliği ve hassasiyeti incelenmelidir. Çift taraflı ve genelde periadenit, sellülit veya apse oluşumu olmadan yumuşak, pake yapmayan küçük (≤ 2 cm) lenf düğümü büyümeleri genellikle viral enfeksiyon sonrası gelişen hiperplaziden kaynaklanır. Ancak multipl, bezelye büyüklüğünde oksipital lenfadenopatiler akut lenfoblastik lösemide de görülebilir. Tek taraflı, >2 cm'den büyük, sıcak, hassas ve ödem, eritem veya apse oluşumunun eşlik ettiği lenf düğümü büyümeleri genellikle piyogenik bakteriyel enfeksiyonlarla ortaya çıkar. Tularemi ateş, eritematöz papülo-ülseratif lezyon ve bölgesel ağırlı lenfadenopati mevcuttur. Orta büyüklükte, tek taraflı, minimal inflamasyon belirtileri gösteren, zamanla eritemli (ancak sıcak değil) hale gelen, flüktüasyon veren ve fiks lenf düğümü büyümeleri



Resim 2 ◆ Tüberküloz lenfadenit.

Tablo 1 • Kırmızı Göz ile Başvuran Çocuklarda Ayırıcı Tanı ve Tedavi (Devamı)

Klinik Görünüm	Etiyoloji	Şikayet ve Bulgular	Tedavi
Orbital sellülit (postseptal sellülit)	Paranasal sinüzit: <i>H. influenzae</i> , <i>S. aureus</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>streptokoklar</i> Travma: <i>S. aureus</i> Mantar: <i>Aspergillus</i> , <i>Mucor</i> spp., eğer immünyetmezlik varsa	Burun akıntısı, kemozis, görme kayıbı, göz hareketlerinde ağrı, propitoz, oftalmopleji, ateş, göz kapağı ödemi, lökositoz	Sistemik antibiyotikler; orbital apsenin drenajı
Periorbital sellülit (preseptal sellülit)	Travma: <i>S. aureus</i> , streptokoklar Bakteriyemi: <i>S. pneumoniae</i> , <i>streptokoklar</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>S.</i> <i>aureus</i>	Deride eritem, sıcaklık artışı, görme normal, gözde minimum tutulum, ateş, lökositoz, toksik görünüm	Sistemik antibiyotikler

(kaynak 10'dan faydalanılmıştır)

CMV, cytomegalovirus; EBV, Epstein-Barr virus; ECHO, enteric cytopathic human orphan;

Tablo 2 • Yenidoğan Konjunktivitinde Ayırıcı Tanı ve Tedavi (Alba Campomanes AG ve arkadaşlarının çalışmasından faydalanılmıştır)

Etken	Başlangıç	Klinik Özellikler	Tanı	Tedavi
Kimyasal	24 saat	Göz kapağı ödemi, sulu akıntı	Maruziyet hikayesi, 48 saatten kısa sürede kendi kendini sınırlar	Gerekmez
<i>N. gonorrhoeae</i>	2-5 gün	Bilateral, hiperakut pürülan Konjunktivit, belirgin göz kapağı ödemi, bol akıntı Korneayı perforate edebilir	Kültür ve Gram boyama Gram negatif hücre içi diplokoklar	Seftriakson 25-50 mg/kg/ gün IV Topikal yıkama Topikal antibiyotikler sadece korneal ülser varsa kullanılmalı
<i>C. trachomatis</i>	5-14 gün	Hafif mukopürülan, nonfolliküler Konjunktivit, göz kapağı ödemi, psödomembran oluşumu 3-12. haftalar arasında pnömoni	Kültür ve Giemsa boyama, direkt immünofloresan inceleme, ELISA, PCR Epitel hücrelerinde bazofilik sitoplazma içi inklüzyonlar	Eritromisin 50 mg/kg/gün, 4 dozda 2 hafta süreyle ağızdan veya Azitromisin süspansiyon 20 mg/kg/gün 3 gün süreyle ağızdan
Stafilokoklar, streptokoklar ve diğer bakteriler	5-14 gün	Nozokomiyal, mukoid akıntı, Konjunktival hiperemi ve kemozis	Kültür ve Gram boyama	Geniş spektrumlu topikal antibiyotik (polimiksin B-trimetoprim, her 4 saatte 1 damla 7 gün süreyle gibi)
Herpes simplex virüs	3-15 gün	Tek veya çift taraflı, nonfolliküler, seröz akıntı, göz kapağında veziküler lezyonlar, nadiren floresan boya ile gösterilen korneal epitelyal dendritik defektler ± sistemik bulgular	Hücre kültürü, direkt floresan antikor boyama, ELISA, PCR Sitoplazma içinde inklüzyon bulunan çok nükleuslu dev hücreler	Asiklovir 60 mg/kg/gün, 3 dozda, 2 hafta süreyle (merkezi sinir sistemi veya yaygın sistemik tutulum varsa 3 hafta) ± topikal damlalar (%1 trifluridin, %0.1 iyododeoksiüridin veya %3 vidarabin)

ELISA, enzyme-linked immunoassay; IV, intravenöz; PCR, polimeraz zincir reaksiyonu

konjunktivitın önlenmesinde kullanılan ilaçlar yenidoğanın klamidyal konjunktivitının önlenmesinde etkili değildir. Yenidoğan konjunktivitının önlenmesi, bölüm 146'da ayrı bir başlık altında ayrıntılı olarak anlatılmaktadır.

Doğumdan 48 saat sonra gelişen konjunktivit muhtemel enfeksiyon etkeni açısından araştırılmalıdır. Pürülan akıntıdan mutlaka Gram boyama ve kültür yapılmalıdır. Virüs kültürü yapılabiliyorsa, sürüntü alınabilir. Klamidyal konjunktivitte tarsal konjunktivadan alınan sürüntüden yapılan Giemsa boyamada

epitelyal hücrelerde karakteristik intrasitoplazmik inklüzyonların görülmesi önemlidir.

Yenidoğan konjunktivitının ayırıcı tanısında konjenital glokom, dakriyoadenitin eşlik ettiği veya etmediği dakriyostenoz, keratit ve üveit düşünülmelidir. Dakriyostenozda epifora ile sulu veya pürülan akıntı görülür. Seyrek olarak konjunktivit gelişir. Konjenital glokomu olan yenidoğanda fotofobi ve huzursuzluğun yanı sıra gözlerde yaşarma, konjunktival enjeksiyon ve korneal ödem vardır. Keratit ve üveitte sıklıkla ağrı ve fotofobi gö-

22

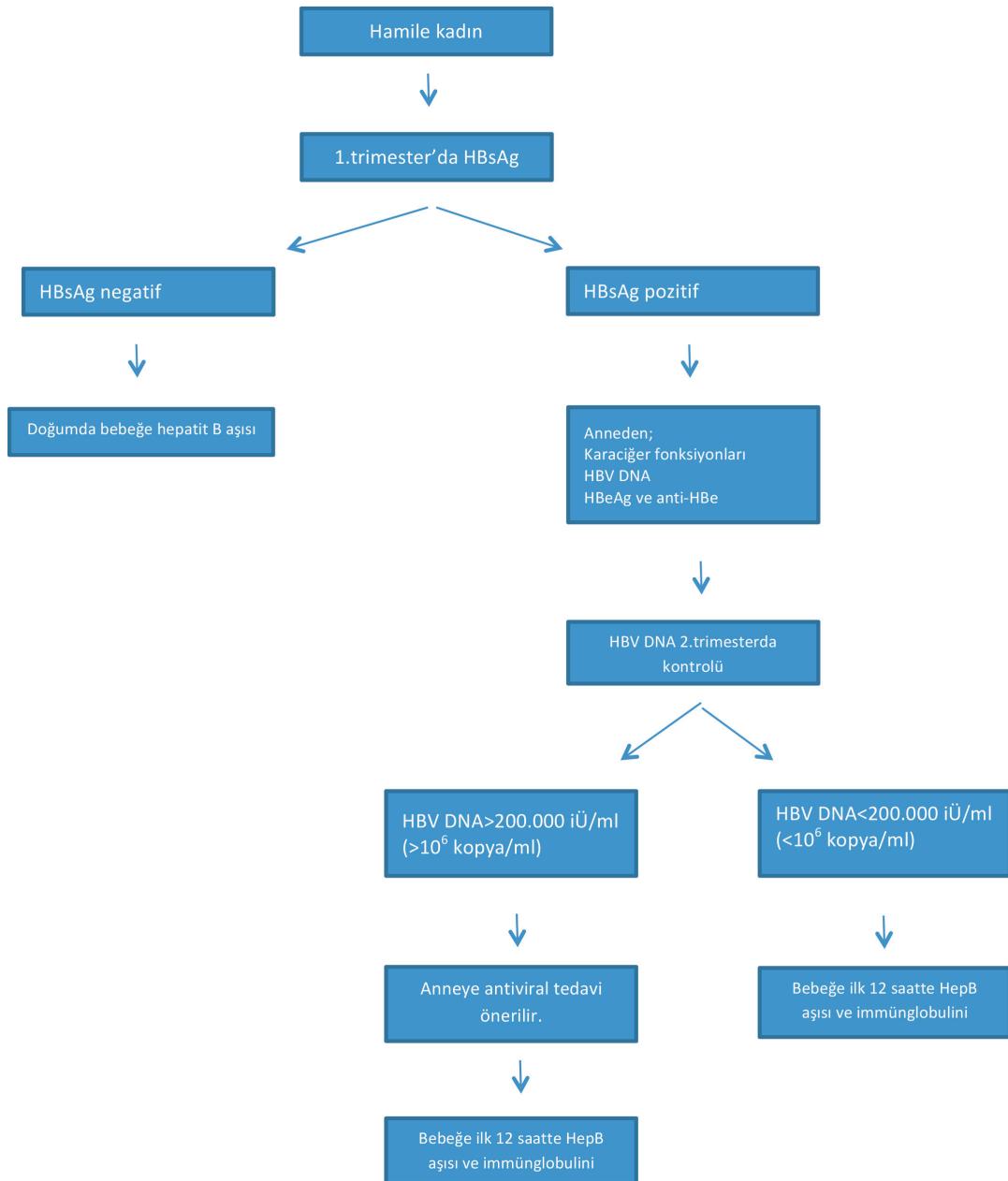
B Hepatiti Virüsü Enfeksiyonlu Anne Bebeği

Muhammet Köşker

Hepatit B virüsü (HBV) gebelik döneminde hem anneyi hem bebeği etkileyen, anneden bebeğe geçişi engellemek amacıyla, kimi zaman gebenin tedavisini gerektirecek bir hastalıktır. Anneden bebeğe plasenta yoluyla (vertikal) geçiş tüm dünyadaki kronik HBV enfeksiyonlarının yarısını oluşturmaktadır. Perinatal veya yaşamın ilk yılında aşı olmayan bebeklerin enfekte olması durumunda kronik hepatit B enfeksiyonuna çevirme oranı %90'ların

üzerindedir. Çocukluk çağında enfekte olanların kronik HBV gelişme oranı ise %20-30 civarındadır. Bu oran enfekte olma yaşı arttıkça azalmaktadır. Annelerin taranması ve aşılamalar sayesinde vertikal geçişler büyük oranda düşüş göstermektedir. Gebe annenin doğum öncesinde HBV DNA düzeyinin yüksekliği oranında vertikal geçiş oranı yükselmektedir. Bu nedenle yüksek HBV DNA olan gebelere antiviral tedavi başlanması gerekebilir. HBV enfeksiyonu konjenital anomalilere neden olmasa da, bazı çalışmalarda prematürite ve düşük doğum ağırlıklı doğum oranlarını artırdığı gösterilmiştir.

Yenidoğan bebeklerin doğum sonrasında temas profilaksisi gereksinimini belirlemek amacıyla tüm hamilelere her doğum öncesinde HBsAg bakılması gerekmektedir. Bebeğe doğum sonrasında ilk 12 saat içinde aşı ve immünglobulin verilmesi HBsAg pozitif olan anneden perinatal hepatit B enfeksiyonunun geçişini



apandisitte cerrahi uygulamanın zamanlaması ile ilgili bir görüş birliği yoktur. Bazı uzmanlar akut apandisitte tanı konulur konulmaz cerrahi gerektiğini belirtmekle birlikte ertesi güne kadar antibiyotik tedavisi verilmesi ve sonrasında ameliyata alınmasını savunan uzmanlar da bulunmaktadır. Akut apandisit tanısı alan hastaların acil servis başvurusundan sonra ilk 24 saat içerisinde ameliyat edilenlerde komplikasyon gelişmediği bildirilmektedir.

Akut Apendisit Cerrahi Profilaksi

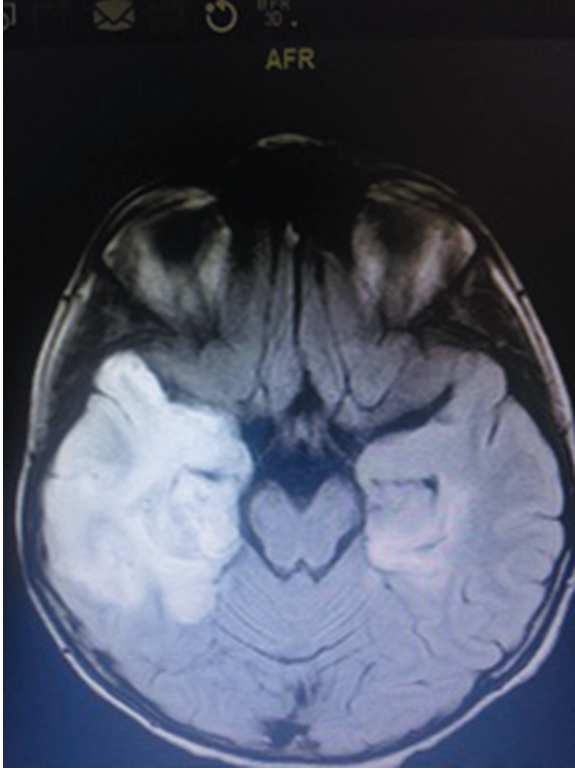
Akut apandisitte komplikasyon yok ise operasyon öncesi profilaktik olarak cefoksitin, cefazolinin metronidazol ile birlikte verilmesi önerilmektedir. Beta laktam alerjisi var ise klindamisin aminoglikozid kombinasyonu veya aztreonam, florokinolon, metronidazol aminoglikozid kombinasyonu önerilmektedir. Florokinolonlar tüm yaş gruplarında tendinit ve tendon rüptürüne neden olabileceği ve *E. Coli*de artan antibiyotik direnci nedeniyle çocuklarda ilk tercih olmamalıdır. Cerrahi profilaksidede antibiyotığın tek doz ve ameliyattan 30-60 dakika önce verilmesi önerilmektedir.

Komplike Akut Apendisit

Çocuklarda akut apandisit tanısının doğru ve erken tespiti komplikasyon gelişimi açısından çok önemlidir. Komplike apandisit gangrenöz veya perfore apandisiti tanımlar. Peritonit ve karın içinde apse gelişebilir. Komplike apandisit komplike karın içi enfeksiyonlar gibi tedavi edilmelidirler. Komplike apandisit tanısı olan çocuklarda ameliyat sonrası ateşsiz döneme ve düzenli beslenmeye kadar antibiyotik tedavisi verilmesi önerilmektedir. Cerrahi sonrası düzenli beslenmeye geçiş genellikle 7-10 gün sürmektedir. Komplike apandisitte piperacillin/tazobactam ilk tercih olarak önerilmektedir. Metronidazol ve seftriakson, ertapenem, ertapenem ve cefoxitin kombinasyonu da verilebilecek alternatif tedavi seçenekleridir.

KAYNAKLAR

- Alvarado A A practical score for the early diagnosis of acute appendicitis. *Ann Emerg Med* 1986;15:557-564.
- Bachur RG, Callahan MJ, Monuteaux MC, Rangel SJ. Integration of ultrasound findings and a clinical score in the diagnostic evaluation of pediatric appendicitis. *J Pediatr* 2015 166:1134-1139.
- Bratzler DW, Dellinger EP, Olsen KM, Perl TM, Auwaerter PG, Bolon MK, et al. Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. *Am J health-Syst Pharm*.2013; 70:195-283.
- Bundy DG, Byerley JS, Liles EA, Perrin EM, Katznelson J, Rice HE. Does this child have appendicitis? *JAMA* 2007; 298:438-451
- Cameron DB, Williams R, Geng Y, Gosain A, Arnold MA, Güner YS. Time to appendectomy for acute appendicitis: A systematic review. *J Pediatr Surg* 2017;
- Di Saverio S, Sibilio A, Giorgini E, Biscardi A, Villani S, Coccolini F, et al. The NOTA study (Non operative treatment for acute appendicitis): prospective study on the efficacy and safety of antibiotics (amoxicillin and clavulaninc acid) for treating patients with right lower quadrant abdominal pain and long-term follow-up of conservatively treated suspected appendicitis. *Ann Surg*. 2014; 260: 109-117.
- Gavala T, Cabaze B, Serrano A, Casado-Flores J. C-reactive protein and procalcitonin are predictors of the severity of acute appendicitis in children. *Pediatr Emerg Care* 2012; 28:416.
- Glass CC, Rangel SJ. Overview and diagnosis of acute appendicitis in children. *Semin Pediatr Surg* 2016;25(4):198-203.
- Goldin A.B, Khanna P, Thapa JA, Garrison M.M, Parisi MT. Revised ultrasound criteria for appendicitis in children improve diagnostic accuracy *Pediatr Radiol* 2011;41:993-999.
- Green R, Bulloch B, Kabani A, Hancock BJ, Tenenbein M. Early analgesia for children with acute abdominal pain. *Pediatrics* 2005; 116: 978-983.
- Hall MJ, DeFrances CJ, Williams SN, Golosinskiy A, Schwartzman A. National Hospital Discharge Survey: 2007 summary. *Natl Health Stat Rep* 2010;(29):1-20.
- Lamps LW. Appendicitis and infections of the appendix. *Seminars in diagnostic Pathology* 2004; 21:86-97.
- Lee SL, Islam S, Cassidy LD, Abdullah F, Arca MJ. Antibiotics and appendicitis in the pediatric population: an American Pediatric Surgical Association Outcomes and Clinical Trials Committee systematic review. *J Pediatr Surg*. 2010;45: 2181- 2185.
- Loftus TJ, Brakenridge SC, Croft CA, Stephen Smith R, Efron PA, et al. Successful nonoperative management of uncomplicated appendicitis: predictors and outcomes. *J Surg Res*. 2017; 1-7. Doi: 10.1016/j.jss.2017.10.006
- McCutcheon BA, Chang DC, Marcus LP, Inui T, Noorbakhsh A, Schallhorn C, et al. Long-term outcomes of patients with nonsurgical managed uncomplicated appendicitis. *J Am Coll Surg* 2014; 218: 905-913.
- McKay R, Shepherd J. The use of the clinical scoring system by Alvarado in the decision to perform computed tomography for acute appendicitis in the ED. *Am J Emerg Med* 2007; 25(5): 489-93.
- Musunuru S, Chen H, Rikkers LF, Weber SM. Computed tomography in the diagnosis of acute appendicitis: definitive or detrimental ? *J Gastrointest Surg* 2007; 11: 1417-1421.
- National Hospital Ambulatory Medical Care Survey: 2013 Emergency Department Summary Tables. Available at: https://www.cdc.gov/nchs/data/ahcd/nhamcs_emerge_ncy/2013_ed_web_tables.pdf. Accessed March 28, 2017.
- Rotroc SG, Skeoch G, Rush JJ, Johnson NE. Clinical features of mis diagnosed appendicitis in children. *Ann Emerg Med* 1991;20:45.
- Salminen P, Paaanen H, Rautio T, Nordström P, Aarnio M, Rantanen T, et al. Antibiotic therapy vs appendectomy for treatment of uncomplicated acute appendicitis: The APPAC randomized clinical trial. *JAMA* 2015; 313: 2340-2348.
- Samuel M. Pediatric appendicitis score. *J Pediatr Surg* 2002; 37: 877-881.
- Schwartz KL, Gilad E, Sigalet D, Yu W, Wong AL. Neonatal acute appendicitis:a proposed algorithm for timely diagnosis. *J Pediatr Surg* 2011; 46:2060-2064.
- Wesson ED. Acute appendicitis in children: Clinical manifestations and diagnosis. Singer JI, Wiley JF (ed). www.uptodate.com/contents/acute-appendicitis-in-children-clinical-manifestations-and-diagnosis (erişim: 18.12.2017)



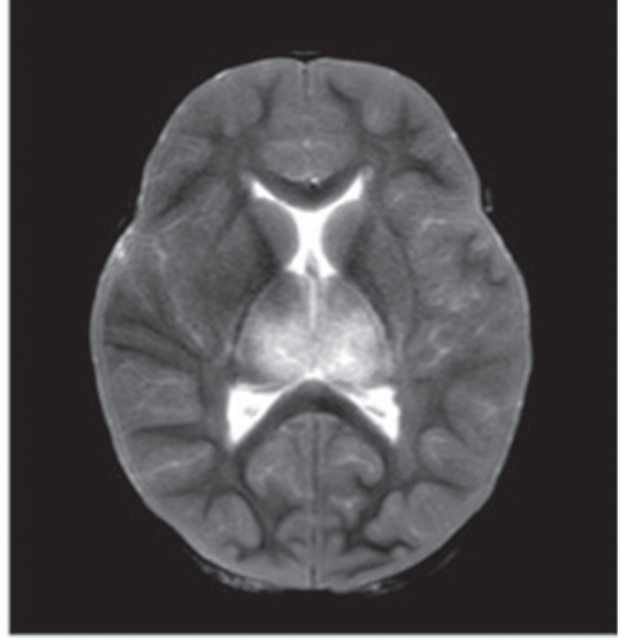
Şekil 1 ♦ HSV tip 1 ensefaliti olan 15 yaşındaki hastada bilateral temporal lob tutulumu. (Kaynak: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı Arşivi)

tinin semptomları "Alice Harikalar Diyarı'nda" sendromu veya VZV ensefalitinde olduğu gibi izole serebellar ataksi veya inme biçiminde olabilir. HHV6 enfeksiyonu tipik olarak limbik ensefalite neden olur veya immün baskılanması olanlarda multifokal demiyelinizan bölgelerle ortaya çıkabilir.

BNV enfeksiyonu olan çocukların büyük kısmı asemptomatiktir veya hafif ateşli hastalık şeklinde hastalıkları vardır. BNV ensefalitinde klinik olarak ateş, baş ağrısı, konvülsiyon, konfüzyon, paralizi, tremor, fasiyal palsi, fotofobi, ataksi ve disfaji görülür. Polio benzeri sendrom gibi akut flask paralizi karakteristik bulgudur. Ek olarak hepatit, miyokardit, pankreatit, kardiyak disritmi, rabdomiyoliz, orşit, üveit ve vitritis görülebilir. BNV enfeksiyonu tanımlayan özellikler olarak beyin sapı ensefaliti, konvülsiyonlar, hareket bozuklukları, kraniyal nöropatiler, serebellit ve optik nörit de sayılmaktadır. LACV'nin klinik özellikleri ise tipik olarak spesifik değildir ve konvülsiyonlar, artmış kafa içi basınç, fokal nörolojik bulgular ve serebral herniasyon şeklindedir. Nadiren LCAV ensefaliti HSV ensefalitini taklit edebilir.

Hızlı ilerleyen ensefaliti olan hastalarda kuduz her zaman düşünülmelidir. Isırık yerinde veya yakınında parestezi olması kuduzla has bir özelliktir. Kuduzlu vakaların küçük bir kısmı paralitiform ile dikkat çeker ve yukarı doğru paraliziyi takiben konfüzyon ve koma gelişir. Kuduzun "öfkeli" formu daha yaygındır ve ajitasyon, hidrofobi, deliryum ve konvülsiyonlar ile karakterizedir.

Influenza ilişkili ensefalitin nörolojik bulguları tipik olarak üst solunum yolu semptomlarından birkaç gün sonra gelişir. Ciddi biçimde ortaya çıkan formlardan biri ANE'dir. ANE'nin tanısal kriterleri konvülsiyonlarla birlikte akut olarak başlayan



Şekil 2 ♦ ANE gelişen hastada bilateral simetrik talamus tutulumu. (Kaynak: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı Arşivi)

ensefalopati, BOS'da pleositozun olmaması, kan amonyak seviyesinin normal olması ve alternatif tanıların dışlanmasıdır. Görüntülemelerde talamus, internal kapsül, serebellum ve bazen beyin sapında simetrik multifokal lezyonlar görülür (Şekil 2). Olguların çoğu 5 yaş altındaki sağlıklı çocuklardır ve birçoğu Asya kökenlidir. Mortalite yaklaşık %30'dur.

M. pneumoniae ile ilişkili ensefalitin klinik tanımlamasında geniş nörolojik (letarji, konvülsiyonlar, hallüsinasyon ve fokal nörolojik bulgular vs.) semptomlar ile nöroloji dışı (solunum ve gastrointestinal) semptomlar vardır. Fungal ve tüberküloz enfeksiyonları MSS'de genellikle subakut menenjit şeklinde ortaya çıkar. Ancak, ensefalit benzeri fulminant başlangıçlar da görülebilir.

Parazitik enfeksiyonların klinik özellikleri etkene göre büyük değişiklik gösterir. *N. fowleri* ile enfekte olanlarda tipik olarak baş ağrısı, bulantı, kusma ve ense sertliği biçiminde hızla geri dönüşümsüz komaya ilerleme olur. Ayrıca, bu vakaların tat ve koku duyarlarında azalma meydana gelir. *B. mandrillaris* ve *Acanthamoeba* türlerinde daha az fulminan gidiş vardır ve ateş, baş ağrısı, kusma, ataksi, hemiparezi, tonik-klonik konvülsiyonlar, kraniyal sinir felçleri (özellikle 3. ve 6. kraniyal sinirler) ve diplopi ortaya çıkar. *B. mandrillaris* ensefalitinde görüntüleme her zaman anormaldir ve meningeal tutulum, ödem, hidrosefali ve kontrast tutan lezyonlar görülür. *B. procyonis* enfeksiyonu olanlarda diğer ensefalitlere benzer bulguların yanı sıra oküler hastalık ve BOS'da eozinofilik pleositoz ve görüntülemelerde diffüz periventriküler beyaz cevher değişiklikleri görülür.

Enfeksiyon dışı ensefalitlerde de bunlara özgü klinik özellikler vardır. Örneğin, anti-NMDAR ensefalitinde erken semptom olarak davranış değişiklikleri veya psikoz, konvülsiyonlar veya istemsiz hareketler ortaya çıkabilir. Bu sendromun tanınması önemlidir, çünkü klinik şiddetli olsa da immün baskılayıcı tedavi veya tümörün çıkarılması ile iyileşme görülebilir. Akut

Tablo 1 • Primer İmmün Yetersizlik Şüphesini Uyandıran Enfeksiyonların Nitelikleri

Otitis media

- Erken yaşda <3–4 ay
- Antibiyotik tedavisinden sonra yinelenmesi
- Komplikasyon: mastoidit
- İnvasiv enfeksiyonun görülmesi
- Kulağa tüp takılmasına rağmen yinelemesi
- Kulağa tüp takılmasından sonra sinüzit
- Kulağa yinelenen tüp takılması

* Yaşa göre otit sıklığı: ≥ 3 otit atağı / yıl 5 yaşından küçük
 ≥ 2 otit atağı / yıl ≥ 5 yaş

Kronik yineleyen rinosinüzit

- Persistan astım ile birlikte
- Mantar enfeksiyonu nedeni ile sinüs cerrahisine gereksinim

Pnömoni

Birey bir kez pnömoni geçirmiş olsa bile eğer aşağıdaki bulgular var ise hasta PIY açısından incelenebilir:

- Bireyin otit dahil sık üst solunum yolu enfeksiyonu geçirme öyküsü var
- Bireyin başka immün sistem sorunları var (otoimmünite, kronik diyare, periodik ateş, persiste eden deri döküntüsü gibi)
- Pnömoni nedeni ile hastane yatışı var (herhangi biri: yoğun bakım veya enfeksiyon servisine)
- Persistan pnömoni; uygun ve yeterli antibiyotik tedavisine rağmen
- Pnömoni tedavisinde IV antibiyotik gereksinimi

- Bilateral pnömoni

- Nekrotizan pnömoni

- İnterstisyel pnömoni (CMV gibi)

P. jirovecii pnömonisi

Hasta 2 den fazla enfeksiyon, pnömoni geçirdi ise, her hasta incelenmeli ya da akciğer grafisinde, akciğerin farklı bölgelerinde dağınık tutulum var ise tetkik edilir.

- Pnömoni sonrasında komplikasyon olarak pnömatosel veya bronşektazi gelişti ise
- Atipik mikobakteri, tüberküloz, dirençli enfeksiyonlar,
- Histoplazmozis Nörokriptokokkozis, Aspergillozis, Leishmaniazis, Blastomikozis

Gelişmiş ülkeler için PIY için daha uygun olan belirtiler ise;

Kronik diyare veya kolit

Hastayı PIY için tara; Rotavirüs, Enterovirüs, Campylobacter, Cryptosporidium, Persistan Salmonella, Clostridium difficile, yineleyen giardiazis

Kronik Dermatit

Tekrarlayan stafilokok enfeksiyonları,

Tekrarlayan veya persistan kandida veya mantar enfeksiyonları,

Apseler (karaciğer, akciğer, deride)

Staphylococcus aureus

Santral sinir sistemi enfeksiyonları (SSS)

Meningokok menenjit

Herpes ensefaliti

Mantar enfeksiyonu

Canlı aşıya bağlı komplikasyon

Yaygın BCG enfeksiyonu (*Mycobacterium bovis*, *Bacillus Calmette-Guérin*)

Poliomiyelit canlı polio aşılması sonrasında,

Rotavirüs aşısına bağlı diyare

Tanı; aile öyküsü, tıbbi öykü, fizik muayene ve laboratuvar tetkikler ve ayırıcı tanı yapıldıktan sonra konulur. Tanı sıralamasında öncelik 'pediatrik olarak acil' kabul edilen ağır kombine immün yetersizliklerdir. Lökosit sayımı ve formül lökositler yardımı ile lenfositopenisi (lenfosit sayısı 0-1 yaş arasında $< 3000/\text{mm}^3$, 1 yaş üstünde $< 1500/\text{mm}^3$) saptanan çocuklar ağır kombine immün yetersizlik açısından hızla incelenmelidir.

Laboratuvar İncelemeler

Yapılan laboratuvar tetkiklerde sitopeni, düşük veya yüksek bulunan veriler en az iki kez yinelenmelidir. Tarama testlerini daha ileri moleküler düzeyde immün sistem incelemeleri izler.

Genel İncelemeler

Tam kan sayımı ve hücrelerin morfolojileri primer immün yetersizlik tanısında önemli ipuçları verir. Enfeksiyon belirtisi olmadan sürekli lökositoz ve nötrofili adezyon molekül eksikliği (LAD I/II/III), lökopeni ve lenfopeni (salt lenfosit sayısı yenidoğan ile bir yaş arasında $3000/\text{mm}^3$, 1 yaş üstünde $1500/\text{mm}^3$ den düşük) ağır kombine immün yetersizliği, trombositopeni yanı sıra ekzeması olan çocukta Wiscott-Aldrich sendromu, parçalanmış eritrositler G-6-PD eksikliği, nötropeni (nötrofil sayısı 1500 den düşük), nötrofil morfolojisi incelenirken nötrofil granüllerindeki birikimler (howell jolly cisimleri gibi) Chediak-Higashi veya aspleniye düşündürür.

Kemik ve Eklem Enfeksiyonları

S. aureus hematogen osteomyelitin başlıca nedenidir, olguların %90'undan sorumludur. Sıklıkla uzun, tubuler kemiklerin metafizleri etkilenir. *S. aureus* hematogen osteomyelit dışında komşu derin yumuşak dokudaki enfeksiyona sekonder, direkt inokülasyon veya ayak veya patellanın delici yaralanması, ısırık, travma, enfekte paronişi veya cerrahi işlemle komşuluk ile yayılımla osteomyelite neden olabilir.

S. aureus kan yayımı enfeksiyonu esnasında sinoviyuma hematogen yayılımla enfeksiyöz artrite neden olur.

Diskitis veya intervertebral diskin inflamasyonu nadirdir ve başlıca 5 yaş altı çocuklarda oluşur. Diskitisi vertebral osteomyelitten ayırmak güçtür. *S. aureus* her iki durumda da en sık nedendir.

Kas ve İç Organ Apeseleri

S. aureus piyomyozit (iliopsoas, obturator internus apsesi) ve karaciğer apsesinin en sık nedenidir ve renal, perinefrik, splenik ve pankreatik apsenin de önemli nedenidir. Bunların tümü asemptomatik olabilen kan yayımı enfeksiyonunun komplikasyonlarıdır.

Solunum Yolu Enfeksiyonları

S. aureus'a bağlı üst solunum yolu enfeksiyonları nadirdir. Sağlıklı konakçıda *S. aureus*'a bağlı otitis media ve sinüzit nadirdir, fakat kronik veya komplike hastalıkta etken olabilir. *S. aureus* nazolakrimal kanal apsesi, süpüratif parotitis, küçük bebeklerde çene altı lenf nodu apsesi ve üç yaşdan küçük çocuklarda retrofaringeal apsenin başlıca nedenidir. Büyük çocuklarda ve adolesanlarda peritonsiller ve rekurren faringeal enfeksiyonlar ve süpüratif servikal lenfadenitle birlikte parafaringeal apsenin başlıca nedenidir.

S. aureus'a bağlı bakteriyel trakeit viral veya medikal işlemle travma sonrası oluşabilir. Hastalar yüksek ateş, lökositoz ve üst havayolu obstrüksiyon bulgularına sahiptir. Direkt laringoskopi veya bronkoskopi ile subglottik daralma, normal epiglottis ve trakea içinde kalın, pürülan sekresyonlar görülür. Tedavi acil hava yolu tedavisi ve uygun antibiyotik tedavisidir.

S. aureus'un inhalasyonu veya kan yayımı enfeksiyonu esnasında akciğerlere yayılımı ile pnömoni gelişir. Klinik özellikler ateş, öksürük, hırıltılı solunum ve takipnedir, ağır solunum sıkıntısı gelişebilir. *S. aureus* sıklıkla nekrotizan pnömoniye neden olur, ampiyem, pnömosel, piyopnömotoraks ve bronkoplevral fistül gelişimiyle birlikte olabilir. Olguların çoğu önceden sağlıklı olan çocuklardır. Predispozan faktörler (küçük yaş, 1 yaş altı, kronik akciğer hastalığı, immunsupresyon ve yabancı cisim veya cilt enfeksiyon varlığı) *S. aureus* pnömoni olasılığını arttırabilir. Viral enfeksiyonların akciğer savunma mekanizmalarını bozması nedeniyle, influenza gibi viral solunum yolu enfeksiyonlarının sık görüldüğü dönemde *S. aureus* pnömonisi pik yapar. *S. aureus*'a bağlı toplumdan kazanılmış nekrotizan pnömoni immun sistemi normal olan çocuklarda dramatik artmıştır. Genellikle PVL genleri içeren MSSA ve MRSA suşlarına bağlıdır. Lökopeni ve hızlı ilerleyen unilateral veya bilateral diffüz parankimal pulmoner infiltrasyonlar tipiktir. Ağır sepsis sendromu olabilir ve yüksek fatalite oranına sahiptir.

Kardiyovasküler Enfeksiyonlar

S. aureus enfektif endokarditin en sık nedenidir. Enfektif endokardit sıklıkla konjenital kalp hastalıklı çocuklarda oluşur. Yüksek hızlı kan akımına neden olan kardiyak lezyonu olanlar, protez kapak veya yama olan çocuklarda *S. aureus*'a bağlı enfektif endokardit gelişme riski yüksektir. Bakteriyel perikardit *S. aureus* kan yayımı enfeksiyonu veya diğer fokal (genelde plevra) enfeksiyonun nadir bir komplikasyonudur. Süpüratif filebit ve septik trombofilebit ciddi endovasküler enfeksiyonlardır, *S. aureus* en sık nedendir. Süpüratif filebit genellikle kateterize damar duvarında oluşur. Septik trombofilebit enfekte damarın kateterizasyonu olmaksızın invaziv *S. aureus* enfeksiyonu ile birlikte oluşur. Tutulan venler genelde büyük derin venlerdir, özellikle pelvik veya alt ekstremité venleri tutulur. Genellikle tutulan venler osteomyelit, piyojenik artritis, piyomyozit veya diğer yumuşak doku enfeksiyon alanlarıyla komşudur.

Merkez Sinir Sistemi Enfeksiyonları

S. aureus menenjit kan yayımı enfeksiyonu, endokardit, sinüzit, kafa kemiği osteomyeliti, subdural ampiyem, epidural apse veya beyin apsesinin lateral serebral ventrikül veya subaraknoid aralığa yayılımı ile parameningeal odaktan yayılım sonucu oluşabilir. Dermal sinüs veya meningomyelosel gibi konjenital anomaliler giriş yeri olabilir. Nörocerrahi girişimi stafilokokal menenjit riskini artırır; serebrospinal sıvıya şant takılması en sık predispozan faktördür.

S. aureus'a bağlı beyin apsesi komşu enfeksiyöz odaktan doğrudan yayılım (sinüzit, mastoidit, otitis media), cerrahi işlem esnasında veya travma sonucu bakteri inokülasyonu veya bakteriyemi esnasında beyne yayılımla oluşabilir. Beyin apsesi diğer patojenlere bağlı kan yayımı enfeksiyonundan ziyade *S. aureus* kan yayımı enfeksiyonunun komplikasyonudur. *S. aureus* kan yayımı enfeksiyonu, nörocerrahi, penetran travma ve siyanotik konjenital kalp hastalığı predispozan risk faktörleridir.

S. aureus spinal epidural apsenin en sık nedenidir, genellikle torasik veya lumbal vertebraların posteriorunda spinal kanalda duranın dışında pürülan materyal birikimi oluşur. Apse kan yayımı enfeksiyonu esnasında epidural aralığa yayılım veya piyomyozit veya osteomyelit gibi komşu enfeksiyon odağının doğrudan yayılımı ile oluşur.

Araç-İlişkili Enfeksiyonlar

Vasküler Kateterler

Stafilokoklar kateter-ilişkili enfeksiyonların en sık nedenleridir. Periferik venöz kateterlerde *S. aureus*, santral venöz kateterlerde koagülaz-negatif stafilokoklar en sık etkindir. Kısa süreli, perkütan takılan kateterlerde kateter-ilişkili enfeksiyonların en önemli tahminicisi giriş yerinde ciltte kolonizasyondur. Cerrahi yerleştirilen santral venöz kateterlerde enfeksiyonun en önemli kaynağı, kateter hub ve lümen yoluyla gelen organizmalardır.

Periferik kateter yerinde lokal kızarıklık, ağrı ve ısı artışı lokal filebiti gösterir, kateterin çekilmesi ile tedavi edilir. Santral kateter-ilişkili kan yayımı enfeksiyonunda kateterin çekilmesi ve antimikrobiyal tedavi önerilir.

Serebrospinal Sıvı (SSS) Şantları

Kontamine SSS şantı veya subkütan rezervuar stafilokokal menenjitin en sık predispozan nedenidir. SSS şant enfeksiyonları

ma olmaması nedeniyle hem İVİG tedavisi, hem de plazmaferez önerilmemektedir.

39.4.2. REAKTİF ARTİRİT

Post-streptokokal reaktif artiritin ayrı bir kavram mı yoksa ARA'nın bir varyantı olup olmadığı uzun süre tartışılmış olup son yıllarda bağımsız bir tanı olduğu düşüncesi ağırlık kazanmıştır. Çocuklarda post enfeksiyöz artirit sebepleri klasik olarak *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter*, *Yersinia* ve *Chlamydia trachomatis* sayılabilir. Bu etkenler ile ilişkili arititler "reaktif artirit" olarak tanımlanır ve sıklıkla bu hastalar HLA-B27 pozitiflerdir. Ayrıca rubella, kabakulak, hepatit B virüsü, parvovirus gibi virüsler ve

Mycoplasma genitalium, *Ureaplasma urealyticum*, *Chlamydia pneumonia*, *Neisseria gonorrhea* gibi bakterilerde post enfeksiyöz artiritlerin diğer sebeplerindendir.

Epidemiyoloji: PSRA ile ARA

Tarihsel olarak, 1959 yılından itibaren GAS post-enfeksiyöz artiriti ile başvuran ancak klasik Jones kriterlerine tam olarak uymayan hastalar görülmeye başlanmıştır. Bu vakalar post-streptokokal reaktif artirit (PSRA) olarak tanımlanmıştır. PSRA için yaş dağılımı iki pik yapar, bir tanesi 8 ila 14 yaşlar, diğeri de 21-37 yaş arasındadır. ARA'da ise çocuklarda tek bir pik vardır ve 12 yaş civarındadır. Her iki cinsiyette eşit etkilenir (Tablo 6).

Post-streptokokal reaktif artirit ilerleyici ve kalıcıdır ve büyük eklemleri, küçük eklemleri ve aksiyel iskelet sistemini tutar. ARA'da ise artirit gezici ve yer değiştirici vasıftadır ve genellikle büyük eklemleri tutar (küçük ve aksiyel iskelet sistemi nadiren tutulur). Daha önce yapılan bir sistemik analizde, 1982 ila 2002 tarihleri arasında bildirilen toplam 188 PSRA vakası incelenmiş ve bu vakaların %82'sinde gezici olmayan artirit, %23'ünde monoartirit, %37'sinde oligoartirit ve %37'sinde poliartrit tespit edilmiştir. Hastaların %42'sinde simetrik artirit bildirilmiş ve en sık etkilenen eklem diz, ayak bileği, bilek ve kalça olarak bildirilmiştir. Eritrosit sedimentasyon hızı ve CRP düzeyleri ARA'da PSRA'ya göre daha yüksek oranda bildirilmiştir. ARA artiriti dramatik olarak asetilsalisik asit veya NSAID'ye cevap verirken, PSRA'da bu cevap daha yavaş ve sınırlıdır. Örneğin bir çalışmada ARA'da artiritlerin tedaviye cevabı 2.2 gün iken, PSRA'da bu 6.9 gün olarak bildirilmiştir. ARA'da tekrarlama oranı %7 iken; PSRA'da %21 olarak bildirilmiştir. Bazı hastalar PSRA'nın akut fazında kortikosteroidten fayda görebilirler.

Tanı

Özellikle PSRA ve ARA tanısında yardımcı olması için bazı tanı kriterleri geliştirilmeye çalışılmıştır. Bu kriterler arasında sık kullanılan bir tanı kriteri aşağıda özetlenmiştir:

1. Akut gelişimli, simetrik veya asimetrik, genellikle gezici olmayan ve herhangi bir eklemi etkileyebilen persistan ve tekrarlayıcı olan artirit
2. Salisilat ve NSAID tedavisi vermeyen artirit varlığı
3. Öncesinde GAS enfeksiyonu geçirmek
4. ARA tanısı için kullanılan modifiye Jones kriterlerine tam uymama

Post-streptokokal reaktif artirit tanısının konulması için yakın zamanda hastanın GAS enfeksiyonu geçirdiği kanıtlanmalıdır. Boğaz kültürü ve/veya hızlı streptokok testleri kullanılabilir, ancak GAS taşıyıcılığı ile gerçek GAS enfeksiyonunu bu testler ayıramaz. Serolojik testler daha önce geçirilmiş enfeksiyonun tanısında yardımcı olur özellikle artmış ASO değeri PSRA'dan şüphelenilen vakada yardımcı olabilir, ve ASO ve anti DNaz-B en sık kullanılan serolojik testlerdir.

Post-streptokokal reaktif artirit ile ARA ve sınıf II HLA-DR antijenleri arasındaki bağlantılı ile ilgili yayınlarda tam bir fikir birliği bulunmamaktadır. Post-streptokokal reaktif artiritli vakalarda, ARA ve sağlıklı bireylere göre HLA DRB1*01 daha sık bildirilmiştir. Ayrıca ARA vakalarında HLA DRB1*16 allel sıklığı daha yüksek oranda bulunmuştur. Ancak başka bir çalışmada HLA DRB1 alleli (DRB1*01 ve 16 içeren) ile ilgili benzer ilişkiyi gösterilememiştir. Benzer şekilde PSRA grubunda D8/17 antijen ekspresyonu açısından kontrol grubuna göre daha yüksek oranda bulunmuştur. Ancak günümüzde hala genetik yatkınlık ile ilgili yeterli bilgi bulunmamaktadır.

Post-streptokokal reaktif artirit tanısı alan hastalarda, kalp tutulumu ile ilgili farklı yayınlar mevcuttur. De Cunto, PSRA'lı 12 hastanın bir tanesinde 18 ay sonra kapak tutulumu olan klasik ARA geliştiğini bildirirken, Ahmed, 25 PSRA hastanın birinde 9 ay sonra kardit geliştiğini bildirmiştir. En büyük PSRA serilerinden birinde toplam 40 pediatrik hastanın %18'inde ekokardiyogramında anormallik mevcut iken normal ekokardiyogram bulgusu olan iki hastada 12 ay takip sonrasında sol ventriküler sistolik disfonksiyon, mitral, trikuspid ve pulmoner kapak yetmezliği tespit edilmiştir.

Tablo 6 • Çocuklarda *S.pyogenes* Taşıyıcılığının Eradikasyonu İçin Sık Kullanılan Antibiyotikler ve Dozları

	PSRA	ARA
Yaş	8-14 yaş ve 21-37 yaş (iki pik)	5-15 yaş (12 yaş civarında pik)
Post-streptokok enfeksiyonu sonrasında hastalık çıkana kadar geçen süre	7-10 gün	10-28 gün
Eklem tutulumu	İlerleyici ve kalıcı (Büyük ve küçük eklemler)	Gezici ve yer değiştirici (genellikle büyük eklemler)
Akut faz reaktanları	Hafif ve orta derecede artmış	Çok yüksek
Genetik belirteçler	"HLA DRB1*01" (artmış sıklık)	"HLA DRB1*16 allel" (artmış sıklık)
Kardit	Çelişkili raporlar, nadir	Ana tanı kriterleri (%60-70)
Antibiyotik profilaksisi	Ekokardiyogram normal olsa dahi 1 yıl boyunca devam edilir.	Uzun dönem sekonder antibiyotik profilaksi

Serogrup B Aşıları

4CMenB Aşısı (Bexsero®, GSK®)

2013 yılın başında ruhsat almış, global kullanıma uygun ilk meningokok B aşısıdır. 4CMenB aşısı ile ilgili çalışmalar Genomik teknoloji ile aşı üretiminin ilk örneği olan 4CMenB aşısı "reverse vaccinology" olarak tanımlanmaktadır. Faz 2 çalışmalar sonrasında aşının immünojenik ve güvenli olduğu gösterilmiştir. 4CMen B ile parasetamol uygulaması birlikte yapıldığında aşı yanıtının değişmediği gösterilmiştir. 4CMenB ile yapılan çalışmalarda diğer aşılar ile birlikte uygulamanın aşı etkinliği ve güvenilirliğinde değişikliğe neden olmadığı gösterilmiştir. Şilide 4CMenB aşı etkinliği 11-16 yaş arasındaki ergenlerde değerlendirilmiş, 6 ay ara ile 2 doz aşı uygulaması ile etkin korunma sağlayacak antikor düzeyi sağladığı gösterilmiştir. ABD'de ilk olarak 10-25 yaş arasında kullanım onayı almıştır. İngiltere'de 2016 yılının sonundan itibaren Ulusal Aşı Takvimi'nde 2+1 doz şeması ile uygulanmaya başlanmıştır ve kısa dönem izlem sonrasında serogrup B ilişkili meningokok enfeksiyonlarında aşılama yapılan yaş grubunda hastalık kontrolünde olumlu sonuçlar alındığı bildirilmektedir. Türkiye'de 2. aydan itibaren 3 + 1 şemasıyla ruhsat almıştır.

MenB-FHbp (Trumenba®, Pfizer®)

N.meningitidis 2086 proteinin lipidasyonu sonrası geliştirilen LP2086 proteini içeriği (fHbp) 2004 yılında yeni meningokok aşı adayı olarak çalışmaya başlanmıştır. 18-40 yaş arasında sağlıklı erişkinlerde yürütülen Faz 1 çalışmada 0., 2 ve 6. ayda uygulanan rLP2086'nın immünojenik ve güvenilir olduğu gösterilmiştir. 18-26 ay arasındaki 99 sütçocuğunda yürütülen Faz 1 çalışmada, rLP2086'nın immünojenik ve güvenilir olduğu gösterilmiştir. Benzer şekilde aşının 8-14 yaş grubundaki çocuklarda da immünojenik ve güvenilir olduğu gösterilmiştir. Ergenlerde yapılan Faz 2 çalışmada rLP2086 uygulamasının güvenilir olduğu ve olguların büyük bölümünde yeterli antikor yanıtı sağladığı gösterilmiştir. rLP2086'nın 18-40 yaş arasındaki erişkinlerde tek doz uygulamasının immünojenik ve güvenilir olduğu gösterilmiştir. Aşı ABD'de üniversite öğrencilerinde görülen serogrup B ilişkili enfeksiyonlar bildirilmesi sonrası, FDA onayı ile (1- 24 yaş arası) kullanılmaya başlanmıştır. Aşı uygulaması bu yaş grubunda güvenli ve etkin görülmüştür. Türkiye'de ruhsat aşamasındadır.

Meningokok Aşıları Uygulama Önerileri

İnvaziv meningokok enfeksiyonları hastalık sıklığı, yaş dağılımı ve serogrup epidemiyolojisi ülkeler arasında farklılıklar gösterdiğinden meningokok aşıları uygulamasında diğer enfeksiyon hastalıklarında uygulanan global ölçekli takvimler önerilememektedir. Rutin aşılamada ülkeler arasında ki farklı uygulama stratejilerine ve tartışmalarına rağmen risk gruplarında ve seyahat aşılaması için belirlenmiş net aşı şemaları bulunmaktadır. Tüm ülkelerin sağlık otoriteleri kendi ülkelerinin hastalık görülme sıklığı ve serogrup dağılımına göre aşılama şemaları oluşturmaktadır. Özellikle pediatri pratiğinde, hastalık saptanan olguların %90'ından fazlasında altta yatan bir risk oluşturan durumun olmaması, hastalığın salgın yapma potansiyeli ve tüm tedavi yaklaşımlarına rağmen morbidite ve mortalitesinin yüksek olması çocukluk çağında rutin meningokok aşılarının uygulanması gerekliliğinin temelini oluşturmaktadır.

Amerika Birleşik Devletlerinde, rutin ACYW aşılması 11-18 yaş grubunda yapılmakta olup, 11 yaşından önce risk gruplarında aşılama önermektedir. ACIP, 11-18 yaş arasındaki tüm ergenlere, 2-55 yaş arasında invaziv meningokok enfeksiyonları için risk grubundaki kişilere, bu yıl üniversiteye başlayan, 5 yıl veya daha önce polisakkarit/konjuge meningokok aşısı olmuş kişilere dört değerlikli (A, C, W, Y) konjuge meningokok aşısı yapılmasını önermektedir. Konjuge meningokok aşısının kullanımının 5. yılı ile birlikte antikor titrelerinde azalma olması nedeni ile ergenlerde 16 yaşından itibaren 2. doz aşılama yapılması önerilmiştir. Bu nedenle ACIP, 11-12. yaşta ilk doz dört değerlikli konjuge meningokok aşısı yapılmasını 16. yaşta ise rapel doz uygulamasını önermektedir. İlk doz uygulamasını 13-15 yaş arasında olan ergenlerde 16-18 yaşta ikinci doz uygulaması önerilmektedir. 16 yaşından sonra ilk dozu olan kişilerde ise rapel doz önerilmemektedir. Bazı kolej ve üniversitelerde aşı kayıt için temel kriterler arasında yer almaktadır. 21 yaşından büyük olan ve meningokok enfeksiyonu için tanımlanmış risk grubunda olmayanlara rutin meningokok aşısı önerilmemektedir. Terminal kompleman eksikliklerinde (C5-C9, properdin, Faktör H, Faktör D eksikliği) ve aspleni durumlarında iki ay ara ile iki doz meningokok aşısı yapılması, her 5 yılda bir ise rapel doz yapılması önerilmektedir. Tekrar doz 2-6 yaş arasındaki aşılamalar sonrasında üç yıl içinde, 7 yaşından büyük çocuklarda 5 yılda bir uygulanmaktadır. 11-18 yaş arası HIV pozitif ergenlerde de iki ay ara ile iki doz primer aşılama önerilmektedir. Meningokok laboratuvarlarında çalışanlarda, hacılarda ve Sahra Afrikası'na seyahat edenlerde tek doz aşı yapılması önerilmektedir. 2016 yılında ilk kez ergen ve genç erişkinlerde meningokok salgını olan bölgelerde rutin meningokok B aşılmasının yapılması önerilmiştir. Bunun dışında son yıllarda çocukluk çağında genellikle atipik hemolitik üremik sendrom tedavisinde ecilizumab kullanımı öncesinde MenACWY ve Men B aşılarının (ülkede mevcut olanların) kullanılması önerilmektedir. İngiltere'de meningokok B aşısı 4CMenB, 2.ay, 4.ay ve 12.ayda rutin aşı takviminde uygulanmaya başlanmıştır. İngiltere'de son yıllarda serogrup W ilişkili invaziv enfeksiyonların sıklığının artması nedeni ile konjuge kuadrivalan meningokok aşısı ergenlerde rutin uygulamaya girmiştir. ABD'de 10 yaşından büyük meningokok enfeksiyonu risk grubunda olan kişilerin (kompleman eksikliği olan hastalar, anatomik ya da fonksiyonel aspleni, meningokok laboratuvarında çalışan kişiler, salgın durumunda risk altında olanlar) aynı zamanda Meningokok B aşılarını olmasını önermektedir. 4CMen B, 6 ay ara ile 2 doz şeklinde, MenB-FHbp ise 0-6.ay şeklinde 2 doz ya da 0-1-6.ay şeklinde 3 doz şeklinde önerilmektedir.

Konjuge aşıların uygulaması sonrası yeniden aşı uygulaması için gerekli zaman konusunda çalışmalar yakın zamanda tamamlanmaktadır ya da devam etmektedir. Çalışmalarda aşının özellikle süt çocukluğu döneminde uygulanmasından sonra 5.yılda, antikor titrelerinde azalma olmakla birlikte, halen immünojenik olduğu ve rapel doz uygulaması sonrasında tüm serogruplar için antikor yanıtının geliştiği gösterilmiştir. Ancak rapel doz uygulaması için eğer risk grubu tanımlanmış durumlarda konjuge aşılar için 8 yıl, polisakkarit aşılar için ise 3 yıl olarak belirlenmiştir.

Türkiye'de rutin meningokok aşısı çocukluk çağı ulusal aşı takviminde yer almamaktadır. Askeri birliklerde tüm er ve erbaşlara dört değerlikli polisakkarit meningokok aşısı uygulan-

aranması özellikle çocuklarda kabul edilebilir ve kullanılabilir bir yöntemdir. Bu yöntemle aynı zamanda dışkıda *H. pylori* klaritromisin direnci de çalışılabilmektedir.

Tedavi

Erişkin hastalarda saptanan asemptomatik *H. pylori* enfeksiyonunun ailesinde gastrik kanser öyküsü olanlar dışında tedavi edilmesi önerilmemektedir. Ancak peptik ülserli, gastrik lenfomali ve rezeksiyona giden erken evre gastrik kanserli erişkin hastalarda eradikasyon tedavisi mutlaka önerilmektedir. Benzer şekilde, uzun süreli proton pompa inhibitörü veya non-steroidal anti-inflamatuvar ilaç kullanan erişkinlerde de *H. pylori* pozitifliği saptanması durumunda eradikasyon tedavisi yapılması gerekmektedir. Fonksiyonel dispepside tedavi endikasyonu erişkin hastalarda tartışmalıdır ve *H. pylori* prevelansının %20'nin üzerinde olduğu toplumlarda yapılması önerilmektedir. Bakteri ile çocukluk çağında karşılaşma, erişkin yaşlarda atrofik gastrit, gastrik adenokarsinom ve gastrik MALT lenfoma gibi ciddi hastalıkların gelişme riskini arttırdığından, *H. pylori* enfeksiyonunun çocukluk döneminde saptanarak tedavi edilmesi komplikasyonlardan korunmada önemlidir. Bu nedenle çocukluk döneminde bir şekilde saptanan *H. pylori* enfeksiyonunun erişkinden farklı olarak her durumda tedavi edilmesi önerilmektedir. *H. pylori* enfeksiyonu tedavisi dünya genelinde benzerdir, ancak ilişkili hastalık sıklığına bağlı olarak bölgesel farklılıklar gösterebilir. Çocuklarda *H. pylori* enfeksiyonunun eradikasyonu için optimal tedavi rejimi tam oluşturulamamış olmasına rağmen, önerilen tedavi rejimleri genellikle iki antibiyotikle (10-14 gün) birlikte bir proton pompa inhibitörü (1 ay) kombinasyonunu içermekte ve genel olarak iyi tolere edilmektedir (Tablo 2). Rejimleri basitleştirmenin veya tedavi süresini kısaltmanın tedavi etkinliğini azalttığı görülmüştür. Tek antibiyotikle yapılan 7 günlük tedavi rejimi önerilen bir tedavi yaklaşımı değildir. İki haftadan uzun antibiyotik tedavisinin ise tedavi oranlarını arttırmadığı, ancak yan etkilerin arttığı görülmüştür. Standart kombinasyon tedavileri ile en sık görülen yan etkiler ishal, bulantı, kusma, abdominal kramplar, baş ağrısı ve döküntüdür. Eradikasyon için en sık kullanılan ajanlar makrolidler, amoksisilin, metronidazol ve tetrasiklinlerdir. Klaritromisin en sık kullanılan ve asit ortamda en stabil makroliddir. Eritromisin ve azitromisin tedavide daha az etkili olduklarından kullanımları önerilmemektedir. Amoksisilin bakterisidal etkili ve etkinliği

pH bağımlıdır. Metronidazol *H. Pylori*'ye karşı sitotoksiktir ve etkinliği pH bağımlı değildir. Direnç sorunu olmayan ve aktivitesi asitten etkilenmeyen tetrasiklinlerin yaş ve yan etki sorunları nedeniyle pediatrik kullanımı sınırlıdır. Çocuklarda uygun kombinasyon ve sürede verilen tedavi ile *H. pylori* eradikasyon oranları %68-92 arasında değişmektedir. Peptik ülser hastalığında iyileşme oranı ise %100'lere ulaşmaktadır. Beş yaş altındaki çocuklar kolaylıkla yeniden enfekte olabilmektedir. Ancak tedavide asıl sorunlar tedaviye uyumsuzluk ve antibiyotik direncidir. Daha önce de belirtildiği gibi, *H. pylori* amoksisilin, makrolidler, sefalosporinler, rifabutin, florokinolonlar, bizmut tuzları, nitrofurantoin, tetrasiklinler ve aminoglikozitler gibi pek çok ajana in-vitro duyarlı olmasına rağmen, antibiyotiklerin asidik pH'ya dayanıksız olmaları nedeniyle in-vivo etkinlikleri şüphelidir. Benzer şekilde asidik ortamın *H. pylori*'yi antibiyotiklerden koruması nedeniyle en başarılı tedavi yaklaşımları bir proton pompa inhibitörü ile güçlü asit baskılamayı içeren rejimlerdir. Proton pompa inhibitörleri mide paryetal hücrelerinden asit sekresyonunu sağlayan ve asit pompası olarak da adlandırılan H⁺/K⁺ ATPaz enzimini inhibe ederler. Lansoprazol, omeprazol, pantoprazol ve rabeprazol çocuklarda proton pompa inhibitörü olarak kullanılabilir. Farklı enfeksiyonların tedavisinde sıklıkla kullanılıyor olmaları nedeniyle *H. pylori* özellikle klaritromisin ve metronidazole direnç geliştirmiştir. Dirençli enfeksiyonlarda ardışık tedavi veya farklı antibiyotiklerle kurtarma tedavisi seçenekleri bulunmaktadır. Ardışık tedavi rejimi, amoksisilin ve bir proton pompa inhibitörü kombinasyonunun 5 günlük uygulamasını takiben devam eden 5 günde klaritromisin, metronidazol ve bir proton pompa inhibitörünü içeren üçlü tedavinin uygulandığı toplam 10 günlük tedavidir. Levofloksasin, rifabutin veya furazolidon, hastanın yaşına bağlı olarak amoksisilin ve bizmut ile birlikte kurtarma tedavisi olarak kullanılabilir. Toplumda *H. pylori*'nin klaritromisin ve metronidazole olan direncinin bilinişmesi tedavinin yönlendirilmesinde önemlidir. Daha önce de belirtildiği gibi herhangi bir antibiyotige karşı in-vitro duyarlılığın in-vivo etkinliği yansıtmayabileceğini de unutmamak gerekir. Bu nedenle ikili ya da üçlü kombinasyon tedavileri monoterapiye göre üstünlüğünü korumaya devam etmektedir. *H. pylori*'nin keşfi ve ardından medikal tedavi seçeneklerinin gelişmesi nedeniyle peptik ülser hastalığında cerrahi tedavi uygulaması oldukça azalmıştır. Cerrahi tedavi endikasyonları kontrol edilemeyen kanama, perforasyon ve obstruksiyondur.

Tablo 2 • *H. pylori* için Çocuklarda Önerilen Tedavi Rejimleri

Tedavi Rejimi	Doz	Tedavi Süresi
Amoksisilin	50 mg/kg/gün 2 dozda	14 gün
Klaritromisin	15 mg/kg/gün 2 dozda	14 gün
Proton pompa inhibitörü	1 mg/kg/gün 2 dozda	1 ay
VEYA		
Amoksisilin	50 mg/kg/gün 2 dozda	14 gün
Metronidazol	20 mg/kg/gün 2 dozda	14 gün
Proton pompa inhibitörü	1 mg/kg/gün 2 dozda	1 ay
VEYA		
Klaritromisin	15 mg/kg/gün 2 dozda	14 gün
Metronidazol	20 mg/kg/gün 2 dozda	14 gün
Proton pompa inhibitörü	1 mg/kg/gün 2 dozda	1 ay

M. pneumoniae orak hücre hastalığında “akut göğüs sendromu”-nun sık görülen bir nedenidir, Gama-globülin düşüklüğü olan hastalarda da birçok kez antibiyotik kullanılmasına karşın, solunum yolunda yıllarca kalabilir. Öte yandan, *M. pneumoniae* AIDS’li hastalarda sık görülen fırsatçı bir etken değildir.

M. pneumoniae’nin solunum yolu dışındaki örneklerde gösterilememesi, etkenin solunum yolu epitelinin ötesine geçmediğini, solunum dizgesi dışındaki sorunların, çapraz tepkiyen antikorların yol açtığı oto-immün bir durum ya da bir toksinden kaynaklandığını düşündürmüştür. Hastalıkta bronşiyol çevresinde yangısal infiltrasyon gösterilmiştir. *M. pneumoniae* seyrek olarak, solunum yolu epiteli taban zarının ötesine geçer. Etkenin, polimeraz zincir tepkimesi (PZT) yöntemiyle beyin-omurilik sıvısı (BOS), serum, plevra sıvısı, sinovya sıvısı ve merkez sinir dizgesinde (MSD) saptanması, yayılımın da olduğunu göstermiştir. Ancak akciğer dışındaki hastalığın oluşum düzeniği tam bilinmemektedir. Öte yandan, kanyıkımı (*hemoliz*) ve deri bulguları, günümüzde de çapraz tepkiyen antikorlara bağlanmaktadır.

Enfeksiyon her yaşta görülebilir. *M. pneumoniae* enfeksiyonu küçük çocuklarda hafif seyirlidir. Üç yaşından küçüklerde önemli bir *M. pneumoniae* hastalığı ve 5 yaşından küçüklerde pnömoni beklenmeyen bir durumdur. Öte yandan, *M. pneumoniae* daha büyük çocuklar ve genç erişkinlerde pnömoninin önde gelen nedenidir. Uzun kuluçka süresi nedeniyle aile içi yayılım aylarca sürebilir.

Klinik Özellikler

A. Solunum Yolu Hastalığı

Trakeo-bronşit ve pnömoni, *M. pneumoniae* enfeksiyonuyla ilişkili olarak en sık görülen durumlardır. *M. pneumoniae* bütün pnömoni olgularının yaklaşık %20’sinden sorumludur.

Enfeksiyon birden başlayabilir, ama genelde giderek belirginleşen ateş, kırıklık, baş ağrısı, boğaz yakınmasıyla başlar, ardından ses kabalaşması, kuru öksürük ve diğer alt solunum yolu belirtileri görülür.

Pnömoni, *M. pneumoniae*’nin en sık görülen hastalığıdır. Hastaların yaklaşık %10’unda birkaç gün içinde, öksürük ve yaygın raller eşliğinde pnömoni gelişir ve 3-4 hafta sürer. *M. pneumoniae* pnömonisinde grip benzeri hastalık belirtileri (*koriza*) ve sindirim dizgesi yakınmaları beklenmez, bu belirti ve bulgular daha çok bir virüs enfeksiyonunu düşündürür. Klinik seyir, sağaltımsız kalan hastalarda değişken olmakla birlikte, *M. pneumoniae* enfeksiyonunun klinik özelliği öksürüktür. Öksürük başlangıçta kurudur, giderek salgılı durum alabilir. Öksürük genellikle hastalığın ilk haftasında kötüleşir, belirtiler genellikle ikinci haftada düzelir. Öksürük 4 haftaya uzayabilir, eşliğinde hışıltı olabilir.

Göğüs incelemesi, genellikle, ağır öksürüğü olan hastalarda bile durumu yansıtmayabilir. Dinleme ya da vurmali inceleme (perküyzyon) bulgusu olmayabilir ya da çok az kuru ral vardır. Genel durumu iyi, belirtilerin hafif olduğu bir hastada belirgin, yaygın kreptan ral varlığı, belli belirsiz ya da dar bir alanda ral duyulan bir hastada akciğer filminde yaygın, yama biçiminde infiltrasyonlar görülmesi, pnömoni için ‘tipik’ olmayan bir durumdur ve M. pneumoniae ile gelişen ‘atipik pnömoni’yi düşündürür. Klinik bulgular genellikle akciğer filmindeki bulgulardan daha hafiftir. Bu nedenle, M. pneumoniae nedenli TKP yabancı

dillerde, “ayaktaki, gezen hasta pnömonisi” anlamına gelen terimlerle nitelenir. Pnömoni çocukların %10’unda, çoğu kez makülo-papüler yapıda döküntü görülebilir. Hastalar genellikle artsorunsuz iyileşir. Akyuvar sayısı ve hücre dağılımı genellikle normaldir, ancak alyuvar çökme hızı genellikle yüksektir.

Akciğer filmindeki bulgular değişkendir, özgül değildir, virüs ya da bakteri pnömonisinden ayırt ettirici özellikler taşımaz. Pnömoni genellikle intertisyel ya da bronkopnömonik tutulum olarak tanımlanır, en sık alt loblar tutulur. Hastaların %30’una yakınında iki yanlı yaygın infiltrasyonlar, lobar pnömoni ya da hilus lenfadenopatisi *görülebilir*. Genelde beklenmemekle birlikte, orak hücre hastalığı, Down sendromu, immün yetmezlik, süregen kalp-damar hastalığı olan hastalarda ağır pnömoni, nekrozlu pnömoni ve plevra aralığında belirgin sıvı birikimi *eşliğinde lobar pnömoni bildirilmiştir*.

M. pneumoniae seyrek olarak başka solunum yolu hastalıklarına da yol açabilir. Bunlar arasında virüs nedenlileri andıran hafif üst solunum yolu enfeksiyonu, genellikle boyunda lenf düğümü büyümesinin eşlik etmediği farenjit, orta kulak enfeksiyonu, büllöz olabilen kulak zarı yangısı (*mirinjit*), sinüzit, krup ve bronşiyolit sayılabilir.

M. pneumoniae astımlı çocuklarda hışıltının sık görülen bir tetikleyicisidir, hava yollarında süregen olarak yer tutarak astımlı ergen ve erişkinlerde akciğer işlev bozukluğuna yol açabilir.

Akciğer filmi bulguları özgül değildir. İnfiltrasyonlar genellikle intertisyel ya da bronko-pnömonik özelliktedir. Tek ya da iki akciğeri içine alan, yaygın tutulum sıktır. Ancak, lobar tutulum, plevra aralığında sıvı birikimi, hilus lenf düğümü büyümesi de görülebilir.

B. Akciğer Dışı Hastalık

M. pneumoniae’nin solunum yolu dışı yapılardan seyrek olarak üretilmesine karşın, PZT bu yapılarda, özellikle MSD’de, *M. pneumoniae* DNA’sının belirlenmesine olanak sağlamıştır. Solunum yolu tutulumu belirtileri olan ya da olmayan hastalarda, deri, MSD, kan, kalp, sindirim dizgesi ve eklem tutulumu olabilir.

1. **MSD hastalığı:** *M. pneumoniae* enfeksiyonunda, akciğer dışındaki en sık tutulum yeri MSD olabilir; ensefalit, transvers miyelit, a-septik menenjit, Guillain-Barré sendromu, ataksi, yüz felci, iştme yitimi, enfeksiyon sonrası demiyelinasyon, çevresel nöropati ve akut disemine ensefalo-miyelit (ADEM) görülebilir.

MSD hastalığı belirti ve bulguları, solunum yolu hastalığının başlangıcından 2-23 gün, ortalama 10 gün sonra ortaya çıkar, ancak hastaların %20’sinde önceden bir solunum yolu enfeksiyonu belirtisi olmayabilir. İlk belirtilerin görülmesinden sonraki 5 gün içinde ortaya çıkan ensefalite, olguların %5’ten azında BOS PZT’nin pozitif olmasına karşın, *M. pneumoniae*’nin MSD’de doğrudan yayılımı yol açmış olabilir. Öte yandan, öncül belirtilerin başlamasını izleyen 7 günden sonra görülen ensefalit, daha büyük olasılıkla, *M. pneumoniae*’ya karşı gelişen oto-immün bir yanıt oluşur ve çocukluk dönemindeki bütün ensefalitlerin %5-15’ini oluşturur. Beyinsapı tutulumu, ağır distoni ve hareket bozukluğuna neden olabilir. Çocukların yaklaşık %10’unda enterovirüsler ya da diğer solunum yolu virüsleri gibi etkenlerle eş zamanlı enfeksiyon vardır. BOS normaldir ya da hafif tek

Tablo 1 • Pnömosistis Enfeksiyonunun Tanısında Kullanılan Örnekler

Örnek alım metodu	Duyarlılık (%)	Yorum
İndüklenmiş balgam	20-40	≥ 5 yaş
Trakeal aspirat	50-60	Entübe hastalarda ilk basamak
Bronkoalveolar lavaj	75-95	Çoğu hastada tercih edilen metod. Bronkoalveolar lavaj ve biyopsi önerilen metodlardır.
Transbronsiyal biyopsi	75-95	
Açık akciğer biyopsisi	90-100	En duyarlı ve en çok bilgi veren örnek

modifiye Papanicolaou boyaları ile görülebilir. Kistlerin hücre duvarı kalkoflor beyazı, metenamin gümüş, toluidin mavisi ile gösterilebilir. Birçok laboratuvar araştırmasında, polimeraz zincir reaksiyonu testi yaparak balgamda veya bronkoalveolar lavaj (BAL) örneğinde organizma saptanmıştır. Bunun laboratuvar çalışmalarında kanıtlanmasına rağmen klinik durumlarda sınırlı kullanımı mevcuttur.

Beta-D-glukan, *Pneumocystis* de dahil olmak üzere çoğu mantarın bir hücre duvarı bileşenidir. Serum beta-D-glukan testi diğer fungal enfeksiyonlarda yükselebilir de, yüksek olduğunda PCP için de şüphe uyandırmaktadır. PCP'yi düşündüren risk faktörleri ve klinik bulguları olan bir hastada beta-D-glukan testi yükseldiğinde kesin tanı için spesifik mikrobiyolojik testler yapılmalıdır.

PCP'de laktat dehidrojenaz (LDH) aktivitesi artar, ancak spesifik belirteç değildir ve tanısal değeri sınırlıdır. PCP hastalarındaki yükselmiş serum LDH enzim düzeyleri özgül bir belirteç olmaktan çok altta yatan akciğer inflamasyonunun ve hasarının bir göstergesi olarak kabul edilmektedir.

Tedavi

PCP tedavisi ve önlenmesinde trimetoprim-sulfametoksazol (TMP-SMX) tercih edilen ilk ilaçtır. Tedavi süresi AIDS olmayan hastalar için 2 hafta, AIDS'li hastalar için 3 hafta önerilir. Denetim ve Önleme Merkezleri (CDC), Amerika Ulusal Sağ-

lık Enstitüleri ve Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği, immünsüpre hastalarda PCP tedavisi ve önlemesi için uzlaşılı kılavuzu yayınlamışlardır (Tablo 2,3). TMP-SMX hafif hastalığı olan, oral alımı tolere edebilen intravenöz tedaviye klinik cevabı olan, hastalarda oral tedavi kullanılabilir. Döküntü, nötropeni, megaloblastik veya aplastik anemi, bulantı, kusma, diyare, renal fonksiyon bozukluğu gibi yan etkiler görülebilir. Yan etki görülme oranı HIV enfeksiyonu olan çocuklarda diğer hastalara göre yüksektir. Yan etki ciddi değilse tedaviye devam önerilmektedir. TMP-SMX tedavisini tolere edemeyen veya tedaviye cevap vermeyen hastalarda intravenöz pentamidin ile tedavi edilmelidir. Yan etkileri böbrek ve karaciğer fonksiyon bozukluğu, trombositopeni, anemi, hipotansiyon, hipoglisemi, hiperglisemi, pankreatit ve döküntüdür.

Başka ilaç ve ilaç kombinasyonlarının da *Pneumocystis*'e karşı etkili olduğu gösterilmiştir, fakat çocuklarda bu ilaçlar ile ilgili yeterli çalışma yoktur. Bu ilaçlar atovakuon, lökoverin ile birlikte intravenöz trimetoksazol, aerosolize pentamidin, trimetoprim ile birlikte dapson, klindamisin ile birlikte primakindir.

Erişkinlerde yapılan çalışmalarda, şiddetli ve orta derecede PCP vakalarında kortikosteroidin faydalı olduğu gösterilmiştir. Sınırlı sayıdaki çocuk çalışmalarda da kortikosteroidin erişkinler ile benzer etkileri gösterilmiştir ve orta ciddi PCP hastalığı olan çocuklarda kortikosteroidler tedavinin bir parçası olarak kullanılmaktadır.

Tablo 2 • Pnömosistis Pnömonisinin Tedavisi

İlk Seçenek	Alternatif Tedavi	Özel Durumlar
TMP-SMX (TMP, 15-20 mg/kg/gün, 3-4 doz, PO / IV) (SMX 75-100 mg/kg/gün, 3-4 doz, PO/IV)	TMP-SMX'e intolerans veya tedavi yanıtıslığı:	Dapson (2 mg/kg/gün, tek doz, po) +
	Pentamidin (4 mg/kg/gün , tek doz, IV)	TMP (15 mg/kg/gün, 3 doz, po) (Çocuklarda kısıtlı bilgi mevcut)
	Atovakuon 1-3 ay arası ve >24 ay :30 mg/kg/gün, 2 doz, PO 3-24 ay; 45 mg/kg/gün, 2 doz ,PO	Primakin (0,3 mg/kg/gün, tek doz, po) +
		Klindamisin (40 mg/kg/gün, 4 doz, IV) (Çocuklarda bilgi yok)
		Kortikosteroid endikasyonu PaO ₂ < 70 mm Hg, arteriyel alveolar oksijen gradienti >35 mmHg
		Prednizon 1 mg/kg/gün; 2 doz; ilk 5 gün 0,5-1 mg/kg/gün; 2 doz; 6-10. gün 0,5 mg/kg/gün; tek doz; 11-21. gün

TMP: Trimetoprim, SMX: sulfametoksazol



Resim 1 ♦ El ayak ağız hastalığı olan olgularda el, ayak ve ağız çevresinde veziküler ve makülopapüller döküntüler

Viral aseptik menenjit: Poliovirüs dışı enterovirüsler çocuk ve erişkinlerde viral menenjitlerin en sık etkenidir. Aseptik menenjitte en sık yol açan enterovirüsler EV-B serotipleri, tüm CV-B'ler ve tüm echovirüslerdir. Aseptik menenjit tüm yaş gruplarında görülmekle birlikte en sık bir yaşından küçük infantlarda görülür. Tanı BOS'un rutin incelemeleri ile koyulur. BOS berraktır, basıncı normal ya da hafif artmıştır. BOS hücre sayısı 10-500/mm³ arasındadır, nadiren 1000/mm³ ün üzerindedir. Başlangıçta polimorfonükleer lökosit hakimken, hastalığın ilk 1-2 gününden sonra lenfosit hâkim hale gelir. Genellikle glukoz konsantrasyonu normal, protein konsantrasyonu normal ya da hafif yükselmiştir. Ancak olguların %18-33'ünde glukoz konsantrasyonunun düşük olduğu bildirilmiştir.

Menenjit varlığında, piyojenik bakteriyel menenjit ekarte edilmelidir. Hasta öncesinde antibiyotik almış ve bakteriyel menenjit ekarte edilemiyorsa, Gram boyama ve kültür örnekleri alındıktan sonra uygun antibiyotik başlanmalıdır. Çoğu vakada tedavi sadece semptomatiktir. Aseptik menenjitli hastalar sekelesiz tamamen iyileşir. Genellikle infant ve çocuklar 3-7 gün içinde tamamen düzelir, düzelme süreci erişkinlerde daha uzundur.

Ensefalit: Tüm akut ensefalit vakalarının %5'ini enteroviral ensefalitler oluşturmaktadır. CV-A9, B2 ve B5, E-6 ve 9 ve EV-A71

ensefalite yol açan enterovirüslerdir. Tüm yaşlarda görülebilir. Klinik tablo diğer akut enfeksiyöz ensefalitlerde olduğu gibidir, hafif hastalıktan fatal seyirli ensefalite kadar değişen klinik tablolar bildirilmiştir.

Akut Flask Paralizi ve Diğer Nörolojik Komplikasyonlar

Klinik olarak akut flask paralizi (AFP) poliomiyelite benzeyen bir tablodur. EV-A71'e bağlı Rusya, doğu Avrupa, Tayland ve Tayvan'da büyük salgınlar bildirilmiştir. CV-A7 ilişkili AFP salgınları, EV-A,-B ve -C serotipleri ilişkili sporadik AFP olguları bildirilmiştir.

EV-A71 dışında diğer serotiplerin neden olduğu AFP kliniği, poliovirüs ilişkili paralizi kliniğinden daha hafif seyirlidir. Prodromal dönemde ya da paralizinin başlangıcında ateş izlenebilir. Polio dışı enterovirüslerin yol açtığı paralizide sekel paralizi ve atrofi polimiyelite göre daha nadir görülür.

Miyokardit

Enterovirüs miyokarditi asemptomatik enfeksiyondan disritmi, kalp yetmezliği ve ölüm ile seyreden fulminan hastalığa kadar çeşitlilik gösterir. Kalp yetmezliği ve aritmiye bağlı ölüm %15'den azdır. Miyokardit sonrası kalp fonksiyonları normale

yaygın HSV enfeksiyonu da gözlenebilir. Daha nadir olmak üzere tekrarlayan eritema multiforme olgularında da etken olarak HSV saptanabilir.

Santral Sinir Sistemi Enfeksiyonu

Herpes simpleks virüsü nedeni ile farklı santral sinir sistemi enfeksiyonları gelişebilir. Tüm dünyada ciddi sporadik ve endemik ensefalitin en sık nedenidir. Etiyolojik nedenin ortaya konduğu ensefalit olgularının yaklaşık %20'sinden HSV-1 sorumlu bulunmuştur. Tedavi edilmeyen herpetik ensefalitte mortalite %70 olarak bulunmuştur. Asiklovir tedavisi ile mortalite oranları çok belirgin azalmakla birlikte, yaşayanlarda kognitif bozukluklar, davranış bozuklukları ve tekrarlayan konvülsiyonlar gibi ciddi nörolojik sekellerin geliştiği gösterilmiştir. Yenidoğan döneminde HSV-1 ve HSV-2 etken olarak saptanabilirken, yenidoğan dışında hemen tüm olgulardan HSV-1 sorumludur.

Birincil enfeksiyon sırasında santral sinir sistemine virüsün yayılımı nörojenik ya da hematogen yolla olmaktadır. Tekrarlayan enfeksiyon sonrası ise yayılım duysal nöronlar aracılığı ile olmaktadır.

Herpes simpleks virüsü ensefalitinde ateş, bilinç değişikliği, kişilik değişikliği, fokal nörolojik bozukluklar ve konvülsiyon en sık gözlenen klinik bulgularıdır. Ensefalit genellikle ani başlangıçlı olup fulminan seyretmekte, koma ya da ölüm ile sonuçlanabilmektedir. Çoğunlukla temporal lob tutulumu görülmesi nedeni ile klinik bulguları ensefalit ile uyumlu olan çocuklarda radyolojik görüntüleme ya da elektroensefalografi ile temporal lob anormallliği saptanır ise HSV olasılığı artmaktadır. Manyetik rezonans yöntemi (MRI), temporal lob tutulumunu gösteren en duyarlı nöroradyolojik yöntemdir. Ancak, temporal lob dışındaki diğer bölgelerin de tutulabileceği unutulmamalıdır. Özellikle orbital ve frontal lobların tutulumu da görülebilmektedir. Beyin sapı ensefaliti HSV nedeni ile oluşabilmekte, bu tabloda özellikle nöro-oftalmolojik bulgular ve kraniyal sinir patolojileri gözlenmektedir.

Beyin omurilik sıvı incelemesinde lenfositoz tipiktir. Beyin omurilik sıvısında protein oranı kliniğin ilk haftasında normal seviyelerde iken, kliniğin ilerlemesi ile takip eden günlerde artmış olarak bulunabilir. Eskiden, daha geç dönemde tanı konması nedeni ile "hemorajik ensefalit" gelişmekte, bu nedenle de tarihsel olarak BOS bakısında yüksek sayıda eritrosit saptandığı vurgulanırken, günümüzde tanının erken dönemde konması nedeni ile eritrosit çok daha nadir görülmektedir. BOS'un mikroskopik ya da biyokimyasal incelemesi ile diğer ensefalit etkenleri ayırıcı tanısı kesin olarak yapılamamaktadır. Ayrıca, BOS kültüründe üreme çok nadir olmaktadır.

Günümüzde HSV ensefaliti tanısı BOS'da polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile HSV-DNA saptanması ile konmaktadır. Bu testin duyarlılığı ve özgüllüğü yüksektir. Ancak, hastalığın ilk üç gününde alınan örneklerde yalancı negatiflik saptanabilir. Bu nedenle, negatif saptanan ama klinik olarak HSV ensefaliti düşünülen olguda BOS incelemesinin tekrarlanması önerilmektedir.

Tanıda yardımcı ve ayırıcı tanı için kullanılan diğer yöntemler elektroensefalografi (EEG) ve nöroradyolojidir. Herpetik ensefalit sırasında EEG ile tek taraflı ya da bilateral fokal spayk ve zemin ritminde yavaşlama izlenebilir. Bu durum tanı koydurucu olmamakla birlikte, klinik olarak düşünülen olgularda saptan-

ması HSV ensefaliti olarak yorumlanır. Nöroradyolojik inceleme de tanı da sık kullanılan yöntemlerdir. Özellikle temporal bölgede görülen ödem, fokal enfeksiyon ya da hemorajik nekroz HSV ensefaliti olarak yorumlanabilir. Kontrastlı MRI, bilgisayarlı tomografi tekniğine göre daha duyarlı ve özgül bir yöntem olması nedeni ile ilk tercih olmalıdır.

Herpes simpleks virüsü, ensefalit dışında aseptik menenjitte de neden olabilir. Etken olarak genellikle HSV-2 saptanmakta, özellikle birincil genital herpes ya da orofaringeal herpes enfeksiyonu komplikasyonu olarak daha büyük çocuklarda görülmektedir. Ancak, bu durum genellikle kendini sınırlayan daha hafif klinik oluşturmaktadır. Klinik olarak diğer aseptik menenjit tablosundan ayırt edilememektedir. Beraberinde genital ya da orofaringeal veziküler lezyonlar gözlenebilir. Herpes simpleks virüsü, nedeni ile daha nadir oluşan diğer SSS tutulumları; Bell paralizi, trigeminal nevralsi, asendan miyelit, transvers miyelit, tekrarlayan menenjit (Mollaret menenjit) ve postenfeksiyöz ensefalittir.

İmmün Yetmezliği Olan Çocuklarda HSV Enfeksiyonları

İmmün yetmezliği olan hastalarda HSV enfeksiyonları göreceli olarak sık karşılaşılmaktadır. Morbiditeyi arttırmakla birlikte, uygun tedavi ile nadiren mortalite görülmektedir. En sık gözlenen klinik keratinize ya da nonkeratinize mukozal yüzeylerde gelişen ülsere lezyonlardır. Oral ve genital lezyonlar ilerleyerek doku hasarı ya da nekrozuna neden olabilir. İyileşme genellikle 6 hafta içinde olmaktadır. Mukozal enfeksiyonlar ilerleyerek özofageal, trakeal, pulmoner ya da visseral yayılım gösterebilir.

TANI

Klinik bulgular HSV enfeksiyonlarının çoğunluğunun tanısı için yeterli olmakla birlikte, özellikle ciddi enfeksiyonlarda ve yenidoğan döneminde tanının kesinleştirilmesi için gerekli yöntemlerin uygulanması gerekmektedir. Virüsün saptanması için kültür, immunfloresan ve PCR yöntemleri kullanılır. Ayrıca, serolojik yöntemler de kullanılmaktadır.

Hücre kültürü aktif HSV enfeksiyonunun saptanmasında altın standart yöntemdir. Sitopatik etkisi inokülasyon sonrası 1-3 gün içinde görülebilir. Ancak, HSV ensefaliti olanların BOS kültüründe genellikle üreme saptanamamaktadır. İmmunfloresans yöntemi, mukokutanöz lezyonlardan alınan örneklerin incelenmesi için kullanılabilir. Fluorescein ile konjuge edilmiş monoklonal HSV antikorları kullanılarak bakılan direkt immunfloresan testi ile %80-90 oranında duyarlılık oranları saptanmıştır. Daha az duyarlı ve özgül olması nedeni ile günümüzde Tzanck testi ve Papanicolaou testi kullanılmamaktadır.

Polimeraz zincir reaksiyonu yöntemi ile HSV-DNA saptanması yüksek duyarlılığı ve özgüllüğü olan yöntemdir. Özellikle SSS tutulumunda alınan BOS örneklerinde PCR testi tanı için kullanılmaktadır. Herpes ensefalitinde duyarlılık ve özgüllük %90'ların üzerindedir. Bu nedenle HSV nedeni ile gelişen SSS enfeksiyonlarında altın standart yöntemdir. Kliniğin erken dönemlerinde sık olmamakla birlikte SSS tutulumu olmasına rağmen PCR ile negatif sonuç elde edilebilir. Tekrarlayan BOS PCR incelemesi negatif olan olgularda histolojik inceleme ve biyopsi ile alınan beyin dokusunun viral kültürü yöntemi ile tanı konulabilir.

91

Herpesvirüs 6 ve 7 Enfeksiyonları

Ergin Çiftçi

İnsan herpesvirüsü 6 (HHV-6) ve insan herpesvirüsü 7 (HHV-7) özellikle çocukluk çağı döküntülü hastalıkların altıncısı olarak 1870'de tanımlanan roseola infantum (ekzantem subitum, altıncı hastalık) ile ilişkilendirilmiş etkenlerdir. Hastalık özellikle bebek ve küçük çocuklarda klinik bulgularla nedeni belirlenemeyen 3-5 gün süren yüksek ateş ve ateşin düşmesini izleyerek yaygın, kısa süre devam eden makülopapüler döküntü ile seyreden akut viral bir enfeksiyondur.

ETİYOLOJİ

Roseola infantum vakalarının yaklaşık üçte ikisinden HHV-6 ve dörtte birinden de HHV-7 sorumludur. Nadiren başka bazı virüsler de (echovirüs gibi) roseola infantum benzeri tablo oluşturabilir. Hastalığının en önemli etkeni olan HHV-6 ilk olarak 1986'da Salahuddin ve arkadaşları tarafından lenfoproliferatif hastalığı ve HIV enfeksiyonu olan erişkinlerden izole edilmiştir. İki yıl sonra Yamanishi ve arkadaşları roseola infantumlu çocuklarda HHV-6 serokonversiyonunu göstermiş ve virüsü izole etmiştir. HHV-6'nın HHV-6A ve HHV-6B olarak adlandırılan, genetik, biyolojik ve immünolojik özellikleri açısından birbirinden farklı iki varyantı tanımlanmıştır. Bunlardan HHV-6B roseola infantum tablosu oluştururken HHV-6A'nın henüz bir hastalıkla ilişkisi kurulamamıştır.

EPİDEMİYOLOJİ

Hastalık sıklıkla sporadik olarak görülür. Diğer çocukluk çağı viral döküntülü hastalıklarının tersine roseola infantumlu çocukların öyküsünde bu hastalığı geçirmekte olan kişiyle temas öyküsü bulunmaz. Hastalığın salgın oluşturmaması beklenmez. Hastalık yıl boyunca görülebilir. Ancak ilkbahar ve sonbaharda daha sık görüldüğü bildirilmiştir.

Tükürüğünde HHV-6 ve HHV-7 taşıyan erişkinler çocuklar için asıl enfeksiyon kaynağıdır. Ebeveynlerin %53-67'sinde tükürükte HHV-6 DNA'sı saptanmıştır. Bu yüksek oran bağışık erişkinlerden çocuklarına horizontal HHV-6 geçişinde tükürüğün önemli bir rol oynadığını düşündürmektedir. HHV-6 nadiren intrauterin olarak edinilebilirse de bununla ilişkili malformasyon bildirilmemiştir. Doğumsal HHV-7 enfeksiyonu ise henüz gösterilmemiştir.

Anneden geçen antikorlara karşın HHV-6 enfeksiyonu geçiren yenidoğan vakaları bildirilmiş olmasına karşın bebeklerin çoğu anneden geçen antikorlar nedeniyle yaşamın ilk aylarında hastalıktan korunurlar. Serolojik çalışmalar çocukların çoğunun üç yaşından önce, özellikle 6-15 ay arasında, HHV-6 enfeksiyonunu geçirdiğini göstermiştir. Bir yaşına dek çocukların %60-90 kadarı ve 3-5 yaşındaki çocukların %80-100 kadarı HHV-6 için seropozitifdir. HHV-7 enfeksiyonu HHV-6 enfeksiyonundan biraz daha geç yaşlarda görülmektedir. İki yaşına dek çocukların %45-75 kadarı ve 7-10 yaşındaki çocukların %90 kadarı HHV-7 için seropozitifdir.

Erişkinlerin %80-90'ında anti-HHV-6 IgG antikorları bulunur ve bunlar zamanla kaybolabilir. Anti-HHV-6 IgM antikorları yakın zamanda geçirilmiş enfeksiyonun veya reaktivasyonun göstergesi kabul edilirse de erişkinlerin %5 kadarında herhangi bir zamanda IgM pozitifliği saptanabilir.

Salgınlardan ve deneysel enfeksiyonlardan edinilen bilgilere göre roseola infantumun kuluçka süresi 5-15 gün arasında olup ortalama 10 gündür.

PATOGENEZ

Asemptomatik kişilerin tükürüğünde bulunan virüs ağız, burun ve konjonktiva mukozası aracılığıyla vücuda girer. Her iki virüs de hücre reseptörleri kullanır. HHV-6 aynı zamanda kızamık virüsünün de kullandığı CD46 reseptörünü kullanırken HHV-7 aynı zamanda HIV-1 virüsünün de kullandığı CD4 reseptörünü kullanır. Henüz tam olarak bilinmeyen bir bölgede viral replikasyondan sonra periferik kan mononükleer hücrelerinde viremi gelişir. Klinik roseola infantumun ateşli ilk 4-5 gününde, özellikle döküntü belirmeden hemen önce kandan virüs izolasyon oranı en yüksek ve periferik kanda virüsle enfekte mononükleer hücre sayısı en fazladır. Döküntü belirdikten sonra virüse karşı spesifik immünitenin gelişmesiyle bu oranlar hızla düşer. Akut enfeksiyondan sonra HHV-6 ve HHV-7 başlıca kan mononükleer hücrelerinde ve muhtemelen tükürük bezleri, böbrekler, akciğer ve merkezi sinir sisteminde yaşamboyu latent olarak kalır. AIDS hastaları ile doku veya organ alıcıları gibi bağışıklık sisteminde sorun olan bazı hastalarda semptomatik reaktivasyon olabilir. Bazı araştırmacılar HHV-7 ile roseola infantum arasındaki ilişkiyi bu virüsün latent haldeki HHV-6'yı reaktif etme yeteneğine bağlamaktadır. Roseola infantumda ateşin düşmesini takiben ortaya çıkan döküntünün patogenezi bilinmemekle birlikte immünolojik olduğu ileri sürülmektedir.

KLİNİK BULGULAR

Roseola infantum primer HHV-6 ve HHV-7 enfeksiyonunun oluşturduğu tipik hastalık tablosu olmasına karşın virüsler roseola infantumdan farklı klinik tablolara da neden olabilirler.



Resim 1 ♦ Roseola infantum döküntüsü (Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Arşivi).

TANI

Solunum yolu enfeksiyonu etkenlerinin saptanması için uygulanan polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) tekniği ile moleküler olarak saptanmaktadır. Üst ve alt solunum yolundan alınan örnekler etkenin saptanması için uygundur. Alt solunum yollarından alınan örnekler ise özellikle SARS-CoV ve MERS-CoV için daha uygun olarak kabul edilmektedir. Ancak, 229E ve OC43 için hastalığın ilk günlerinde alınan örneklerde pozitif saptanma oranı yüksekken, SARS-CoV için alınan solunum yolu ve dışkı örnekleri kliniğin ikinci haftasına kadar pozitif olarak kalabilir. SARS ve MERS tanısı tek pozitif laboratuvar sonucu ile yapılmamalıdır. Eğer pozitif saptanır ise, tanı hem klinik olarak hem de uygun laboratuvarla doğrulanmalıdır.

TEDAVİ

HCoV ile ilişkili enfeksiyonlarda tedavi çoğunlukla destek tedavisidir. Ancak, bilindiği gibi SARS-CoV ve MERS-CoV ciddi enfeksiyon kliniğine neden olabilirler. SARS kliniği olan hastalarda ise her ne kadar kontrollü çalışmalar bulunmamakla birlikte kortikosteroid, tip 1 interferon, ribavirin ve lopinavir/ritonavir tedavileri kullanılmıştır. Benzer şekilde, MERS gelişen hastalarda kanıtlı olmamakla birlikte destek tedavisine ek olarak siklosporin ve alfa interferon tedavisi uygulanan olgular bildirilmektedir.

KONTROL ÖNLEMLERİ

SARS ya da MERS saptanan hastalarda standart önlemlere ek olarak solunum ve temas izolasyonlarının da uygulanması önerilmektedir. Diğer solunum yolu enfeksiyonu yapan viral etkenlerin yayılımından korunmada olduğu gibi HCoV yayılımında da en etkili yöntem ellerin yıkanması, hijyene önem vermektir. SARS salgını sırasındaki deneyimler doğrultusunda, olguların erken saptanması, enfeksiyon kontrol önlemlerinin hızlı ve etkin uygulanması ve hastaların izole edilmesi önemlidir.

KAYNAKLAR

- Arabi YM, Arifi AA, Balkhy HH, Najm H, Aldawood AS, Ghabashi A, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with Middle East respiratory syndrome coronavirus infection. *Ann Intern Med* 2014;160: 389-397
- Assiri A, Al-Tawfiq JA, Al-Rabeeh AA, Al-Rabiah FA, Al-Hajjar S, Al-Barrak A, et al. Epidemiological, demographic, and clinical characteristics of 47 cases of Middle East respiratory syndrome coronavirus disease from Saudi Arabia: a descriptive study. *Lancet Infect Dis* 2013;13: 752-76
- Chan JF, Lau SK, To KK, Cheng VC, Woo PC, Yuen KY. Middle East respiratory syndrome coronavirus: another zoonotic betacoronavirus causing SARS-like disease. *Clin Microbiol Rev* 2015; 28:465-522

- Chan KS, Lai ST, Chu CM, Tsui E, Tam CY, Wong MM, et al. Treatment of severe acute respiratory syndrome with lopinavir/ritonavir: a multicentre retrospective matched cohort study. *Hong Kong Med J* 2003; 9: 399-406
- Ebihara T, Endo R, Ma X, Ishiguro N, Kikuta H. Detection of human coronavirus NL63 in young children with bronchiolitis. *J Med Virol* 2005; 75: 463-465
- Esper F, Weibel C, Ferguson D, Landry ML, Kahn JS. Evidence of a novel human coronavirus that is associated with respiratory tract disease in infants and young children. *J Infect Dis* 2005; 191: 492-498
- Gagneur A, Vallet S, Talbot PJ, Legrand-Quillien MC, Picard B, Payan C, et al. Outbreaks of human coronavirus in a pediatric and neonatal intensive care unit. *Eur J Pediatr* 2008;167:1427-34.
- Guan Y, Zheng BJ, He YQ, Liu XL, Zhuang ZX, Cheung CL et al. Isolation and characterization of viruses related to the SARS coronavirus from animals in southern China. *Science* 2003;302:276-8.
- Hon KL, Leung CW, Cheng WT, Cheng WT, Chan PK, Chu WC et al. Clinical presentations and outcome of severe acute respiratory syndrome in children. *Lancet* 2003; 361: 1701-1703
- Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS. Coronaviruses, Including SARS and MERS In: *Red Book: 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases* (30th ed). Elk Grove Village, IL: 2015, pp 306-309
- Loutfy MR, Blatt LM, Siminovitch KA, Ward S, Wolff B, Lho H, et al. Interferon alfacon-1 plus corticosteroids in severe acute respiratory syndrome: a preliminary study. *JAMA* 2003; 290: 3222-3228
- Makela MJ, Puhakka T, Ruuskanen O, Leinonen M, Saikku P, Kim-pimäki M, et al. Viruses and bacteria in the etiology of the common cold. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 539-42.
- McIntosh K, Englund JA. Coronaviruses and Toroviruses, Including Severe Acute Respiratory Syndrome. In: Cherry JD, et al. eds. *Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. 7th ed. Philadelphia:WB Saunders Company; 2014; p2486-2495
- Poutanen SM. Human Coronaviruses In: Long SS, Prober CG, Fischer M (eds) *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases* (5th edition). Philadelphia, PA: Elsevier; 2018; pp 1148-1152.
- Sung JY, Lee HJ, Eun BW, Kim SH, Lee SY, Lee JY, et al. Role of human coronavirus NL63 in hospitalized children with croup. *Pediatr Infect Dis J* 2010; 29: 822-826
- van Elden LJ, van Loon AM, van Alphen F, Hendriksen KA, Hoepelman AI, van Kraaij MG, et al. Frequent detection of human coronaviruses in clinical specimens from patients with respiratory tract infection by use of a novel real-time reverse-transcriptase polymerase chain reaction. *J Infect Dis* 2004; 189: 652-657
- World Health Organization. Summary of probable SARS cases with onset of illness from 1 November 2002 to 31 July 2003. 2004. Available at http://www.who.int/csr/sars/country/table2004_04_21/en/index.html.
- Yang GG, Lin SZ, Liao KW, Lee JJ, Wang LS. SARS-associated coronavirus infection in teenagers. *Emerg Infect Dis* 2004;10:382-383

Tablo 2 • Temas Sonrası Profilaksi Önerileri

Aşılama Durumu	Tedavi	Uygulama
Aşısız	Sağlıklı ve 10 günlük gözlem için uygun	Yalnızca hayvanda kuduz bulguları varsa profilaksi ver*
	Lokal yara temizliği	Temas durumunda öncelikle, mümkün olan en kısa zamanda, yara su ve sabun ile temizlenmelidir.
	İnsan kuduz immün globülini (HRIG)	20 IU/kg, uygulanacak dozun tamamı yara içerisine ve çevresine tatbik edilmelidir. Volüm çok fazla ise, aşının yapıldığı anatomik bölgeden farklı bir bölgeye, ayrı bir enjektör ile uygulanmalıdır.
	Aşı	Human diploid cell vaccine (HDCV), rabies vaccine adsorbed (RVA) veya purified chick embryo cell culture (PCEC) aşılarından biri, 1.0 ml, deltoid kas içerisine intramüsküler olarak 0, 3, 7, 14 ve 28. günlerde yapılmalıdır.
Daha önce aşılanmış	Lokal yara temizliği	Mümkün olan en kısa zamanda yaran su ve sabun ile temizlenmelidir. HRIG uygulamasına gerek yoktur..
	Aşı	HDCV, RVA veya PCEC'den biri 1.0 ml deltoid kasa im olarak 0 ve 3. günde yapılmalıdır.

* Daha önceden temas öncesi veya temas sonrası profilaksi alanlar

re göre daha nadirdir. Aşıya bağlı hipersensitivite reaksiyonları nadirdir, genellikle tekrarlayan dozlarda ortaya çıkar. Anafilaksi durumunda, gerekli önlemler alınarak, aşılamaya başka bir marka veya tür hücre kültürü aşısıyla devam edilir.

Temas öncesi aşılanmış (hücre kültürü aşılarıyla tam doz aşı) sağlıklı kişilerde riskli kuduz teması olması durumunda, kuduz immünglobulinin yapılmasına gerek yoktur. Böyle kişilere 0. ve 3. günlerde olmak üzere toplam iki doz aşı uygulaması yeterlidir.

KAYNAKLAR

- Bourly H, Dacheux L, Strady C, Mailles A. Rabies in Europe in 2005. Euro Surveill 2005; 10: 213-216.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Recovery of a patient from clinical rabies--California, 2011 MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2012;61(4):61-5.
- Kimberlin WD, Brady MT, Jackson MA, Long SS (eds). In: Summaries of Infectious Diseases. American Academy of Pediatrics Red Book 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases. (30th ed). Elk Grove Village, 2015, pp 658-666.
- Leung AK, Davies HD, Hon KL. Rabies: epidemiology, pathogenesis, and prophylaxis. Adv Ther 2007; 24: 1340-1347
- Pickering LK, Baker CJ, Long SS, McMillan JA. Herpes simplex. In: Red Book: 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases. 27th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2006, pp 552-559.
- Plotkin SA. Rabies Virus. In: Long SS, Pickering LK, Prober CG (eds), Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases, (2nd ed). New York, Churchill Livingstone, 2003, pp 1155-1159
- Rupprecht CE, Willoughby R, Slate D. Current and future trends in the prevention, treatment and control of rabies. Expert Rev Anti Infect Ther 2006; 4: 1021-1038
- Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Kuduz Saha Rehberi, 2014.
- WHO Publication. Rabies vaccines: WHO position paper--recommendations. Vaccine 2010; 28(44): 7140.
- Willoughby R. Rabies. In: Kliegman RM, Stanton BF, Geme JW, Schor NF (eds). Nelson Textbook of Pediatrics. (20th ed), Philadelphia, 2015, pp 1641-1644.
- World Health Organization expert consultation on rabies.2013 http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85346/1/9789240690943_eng.pdf

Tablo 3 • Çocuklarda CD4+T Lenfosit Sayısı ve Oranına göre İmmünolojik Sınıflandırma

	Hücre / μL	%	Hücre / μL	%	Hücre / μL	%
Supresyon yok	>1500	>34	>1000	>30	>500	>26
Orta supresyon	750-1499	26-33	500-999	22-29	200-499	14-25
Ağır supresyon	<750	<26	<500	<22	<200	<14

Tablo 4 • HIV Enfeksiyonunda İmmün Sistem Bozuklukları

	Erişkin	Süt Çocuğu
Lenfopeni	++++	+
CD4 lenfosit sayısında azalma	++++	+
CD4/CD8 tersine dönmüş	++	++
Hiperimmunoglobulinemi	++	++++
CD8 lenfosit işlev bozukluğu	++++	a
IL-2 yapımında azalma	++	++
Anerji	++++	b
NK işlevinde azalma	++++	++++
Eriyik IL-2 reseptör artışı	++++	++
Monosit işlev eksikliği	++	a

++++ en çok; +bazan; a;süt çocuğunda araştırılmamış;
b; normal çocuklarda anergi olabilir

beklerin %40'ı doğumdan sonraki ilk 2 günde testleri pozitif iken 2 haftalık iken %90'ında testler pozitif hale geçer. Erken tanıda virus çoğalmasını yansıtan Plazma HIV RNA incelemesi, viral DNA PCR kadar duyarlıdır. Virolojik incelemeleri negatif bulunan 1-2 günlük bebekte, 1-2 aylık ve 4-6 aylık olunca ek araştırmalar yapılmalıdır.

HIV DNA veya RNA testleri, 14 ila 21 günlük bebeklerde yapılır, eğer negatif ise çocuk 1 ila 2 aylık iken, ve 4 ila 6 aylık iken tekrarlanır. 14 günlük iken alınan sonuç ARV tedavisine başlamaya karar vermeyi hızlandırır. Eğer 2 farklı zamanda alınan 2 ayrı örnekte DNA veya RNA PCR sonuçları pozitif ise çocuk enfekte kabul edilir. Eğer 2 farklı zamanda alınan 2 ayrı örnekte, 2 haftalık ve 2 hafta sonra veya daha sonra alınan 2. örnekte HIV DNA veya RNA sonuçları negatif ise veya 6 aylıktan sonra alınan örnek negatif ise çocuğun enfekte olmadığı kabul edilir

Perinatal profilaktik ARV tedavisi (tekli veya çoklu tedavi) viral tanı testlerini etkilememektedir. CD4T hücre sayısının incelenemediği koşullarda neopterin ve β 2-mikroglobin yardımcı tanı incelemeleridir. Neopterin, HIV enfeksiyonunu gösteren erken bir belirteç olup enfeksiyon, AIDS'e ilerler, iken serum düzeyi artmaktadır. β 2-Mikroglobin ise kan ve idrarda ölçülebilir, hastalığın akut evresinde artıp asemptomatik evrede düşer ve hastalık ilerler ise yeniden yükselir. ABD'de, prematüre bebeklere zidovudine, lamivudine ve nevirapine dışındaki ARV ilaçları kullanılmaz (<37 hafta gestasyonel yaş) (BIII).

HIV Enfeksiyonunda Tedavi

Anti retroviral (ART) tedaviler ile hastadan virus tamamen arındırılıp kesin şifa sağlanamaz. Tedavide kullanılan ilaçlar, virusun çoğalmasını uzun bir süre baskılayabilir ve hastalığın seyrini kronikleştirir. Çocukluk çağında anti-retro viral (ARV) tedavi

hastanın viral yükü, CD4 lenfosit sayısı/oranı ve klinik durumuna dayalıdır. Tedavi pediatrik HIV enfeksiyonu konusunda uzman kişilere konsülte edilerek yapılmalıdır.

ART tedavisinde aşağıda belirlenen prensiplere özen gösterilmelidir;

- (1) Kesintisiz HIV çoğalması immün sistemi harap eder ve AIDS gelişimine yol açar.
- (2) Viral yükün yüksekliği hastalığın ilerleme hızını yansıtır ve CD4 sayısı da oportunistik enfeksiyon riskini ve HIV enfeksiyonuna bağlı komplikasyon gelişme riskini gösterir.
- (3) Başlangıçta cART, yani 2 farklı etki mekanizmasına sahip en az 3 ilaç içeren tedavi şeması seçilmelidir.
- (4) HIV çoğalmasını sürekli baskı altında tutabilmeyi başarmak ancak hastanın daha önce karşılaşmadığı dirençli olmayan ART ilaçlarını, birlikte ve aynı zamanda başlamak ile mümkün olabilir.
- (5) İlaç-ilintili etkileşimler ve toksisiteler en aza indirgenmelidir.
- (6) Başarılı bir sonuç için ART tedavisine uyum fevkaledir önemlidir.

Erişkinlerde anti-HIV tedavisi, AIDS-tanımlayan hastalık durumunda, CD4 T sayısı 350 hücre/mm³'ün altında, veya HIV viral yükü 100,000 kopi/mL 'den fazla ise önerilmektedir. Çocuklarda, HIV-enfekte her süt çocuğuna tedavi başlanması düşünülmelidir, çünkü HIV enfeksiyonu süt çocuklarında daha büyük çocuklara göre daha hızlı seyredir. Çocuk 12 aylıktan küçük ise tedaviye başlama koşulları aynı erişkinler gibidir; AIDS-tanımlayan hastalık var ise, CD4 T sayısı <%15'in altında, veya HIV viral yükü 100,000 kopi/mL 'den fazla olunca tedaviye başlanmalıdır.

HIV ilaçları etki mekanizmalarına göre sınıflandırılmaktadır; nükleosid revers transkriptaz inhibitörleri, nonnükleosid revers transkriptaz inhibitörleri, proteaz inhibitörleri, hücre füzyon inhibitörleri. Son 2 yılda, anti-HIV ilaçlarına CCR5 inhibitörleri ve integras inhibitörleri katılmıştır. İki farklı sınıftan, 3 sinerjistik anti-HIV ilaç kombinasyonu 'çok yüksek etkili antiretroviral tedavi' (HAART), olarak adlandırılmaktadır ve viremiyi azaltmakta ve T hücre sayısını normale çevirmektedir. Bu tedavi seçeneği ile mortalite ve enfeksiyon sıklığı azalmaktadır, ancak virus tamamen yok edilemediği için hasta ilaçlarını devamlı kullanmak durumundadır. Chinen ve Shearer, immün sistemi iyileştirmek, CD4 T hücrelerini arttırmak için adjuvant olarak IL-7 ve IL-2 kullanmışlardır, ümit veren bir araştırma olarak kabul görmüştür.

Anti-HIV Tedavisine Eşlik Eden İmmünolojik Tepkiler

AIDS'li hastaların %15-25'inde, HAART tedavisinin 2-3'üncü haftasında hastanın oportunistik enfeksiyonlarına karşı şiddetli

117

Layşmanyaz

Halil Özdemir

Layşmanyaz, halk arasında tatarcık (üvez, yakarca) olarak isimlendirilen dişi kum sinekleri tarafından insanlara bulaştırılan hücre içi bir protozoan olan *Leishmania* cinsi parazitlerin neden olduğu zoonotik bir hastalık grubudur. *Leishmania*'nın birçok türü insanlarda deri ve mukozal yüzeyler ile retiküloendotelial organları tutan visseral hastalığa yol açmaktadır. Kutanöz layşmanyaz (KL) genellikle hafiftir, ama kozmetik bozulmaya neden olabilir. Mukozal layşmanyaz (ML) ve visseral layşmanyaz (VL) ise önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Hastalık hakkında çok şey bilinmesine rağmen, hastalığın tedavisinin ve kontrolünün zor olması nedeniyle önem bakımından paraziter hastalıklar içinde sıttmadan sonra ikinci sırada yer almaktadır. Bu nedenle ülkemizde bildirimi zorunlu hastalıklar içerisinde yer almaktadır.

ETİYOLOJİ

Leishmania, vektörle taşınan bir protozoandır. Eşeysiz bir yaşam döngüsü vardır; kum sineğinin sindirim sisteminde kamçıya sahip hareketli bir promastigot iken, çeşitli omurgalı konaklarında (kemirgenler, köpekgiller, yaban faresi ve insanlar) kamçısını kaybederek hareketsiz olarak hücre içinde amastigot biçimindedir (Şekil 1). Bundan dolayı enfeksiyon zoonotik veya antropotik (insanlar rezervuar olduğunda) olabilir ve dişi kum sineği kan emerken bulaşıcı metasiklik promastigotları insanların ve diğer omurgalıların derisine inoküle ederler ve derideki makrofaj ve dendritik hücreler tarafından fagosite edilirler. Kamçısını kaybederek amastigot haline dönüşen parazit makrofajlar içerisinde konak savunma sisteminden kaçarak ikiye bölünerek çoğalmaya başlar. Sonunda çoğalan amastigotlar makrofajları patlatarak serbest hale geçer ve diğer fagositik hücreleri enfekte ederler. Ayrıca, parazitler bölgesel lenfatikler ve vasküler kanallarla retiküloendotelial sisteme yayılırlar.



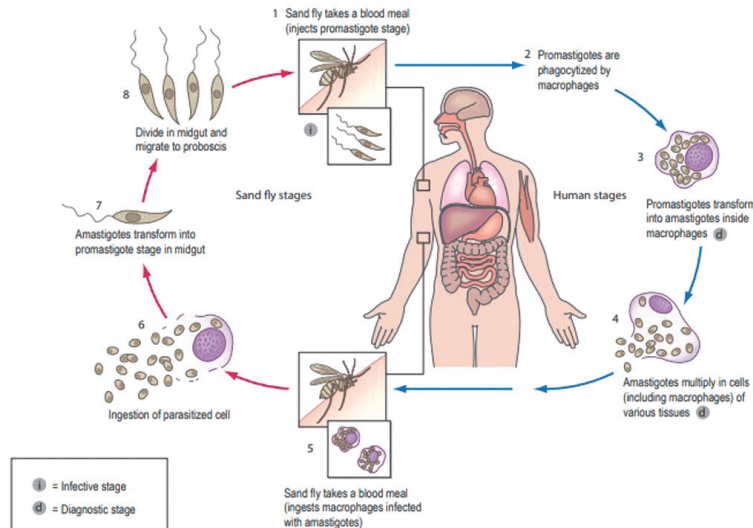
Şekil 2 ♦ Parazitin bulaşından sorumlu kum sineği.

Parazitin vektörü olan dişi kum sinekleri sıklıkla gün batımı ile gün doğumu arasında ilkbaharın sonundan sonbaharın ortalarına kadar aktivite gösterir ve yumurtalarının gelişimi için insan ve diğer memeli hayvanlardan kan emerler. Gündüzleri yüksek nem oranına sahip, loş veya karanlık alanlarda, rüzgar almayan ağaç kovukları, ahır, gübre yığınları, mağaralar, duvar yarık ve çatlakları, elbise dolapları ve tuvalet-banyo köşelerinde saklanırlar (Şekil 2).

Leishmania cinsi 2 alt cinse ayrılır: Tüm dünyada yaygın olarak bulunan *Leishmania* ve Orta ve Güney Amerika ile sınırlı olarak bulunan *Viannia*. Tablo 1'de insanlarda hastalığa neden olan temel türler, vektörler, konaklar, hastalık tipi ve türlerin sık görüldüğü coğrafik bölgeler özetlenmiştir. Türler parazit izoenzimleri ile kategorize edilebilir, ama günümüzde taksonomi giderek artan biçimde türe özgün oligonükleotid primerlerin moleküler analizi ve kütle spektrometrisi ile yapılmaktadır.

PATOGENEZ VE İMMÜNİTE

Özel bir konağa karşı özel bir parazitin virülansı birçok birbirleriyle etkileşen değişkene bağlıdır. Parazite bağlı faktörler inokulum boyutu ile coğrafik olarak dağılımı değişiklik gösteren ve genetik



Şekil 1 ♦ *Leishmania*'nın yaşam döngüsü (Kaynak: Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases. (5th ed), Philadelphia: Elsevier, 2018, pp 1323-1334.).

Tablo 2 • Türkiye’de Yıllara Göre Sıtma İnsidansı, (100.000 Nüfusta)*

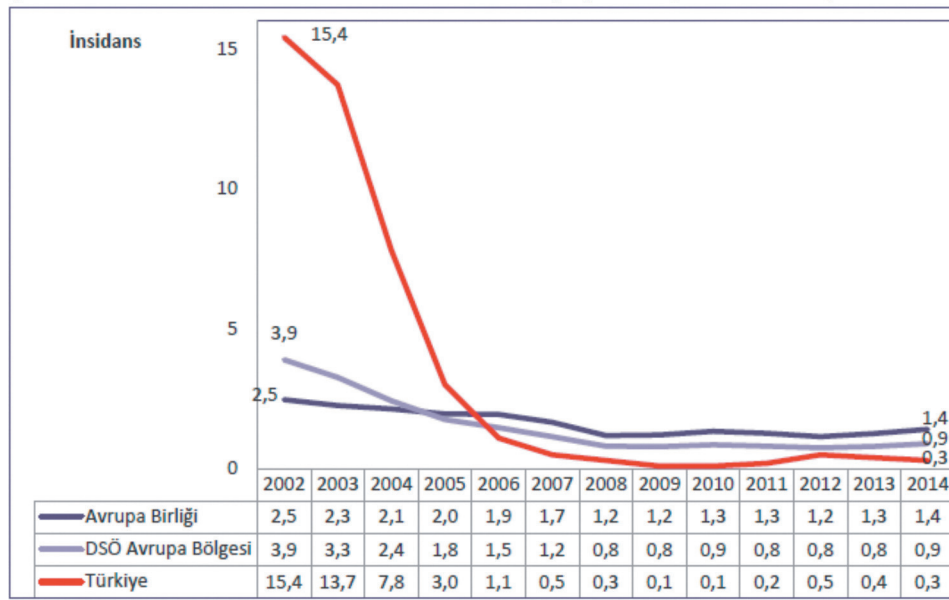
	2002	2011	2012	2013	2014	2015
Sıtma	15,4	0,2	0,5	0,4	0,3	0,3

Tablo 3 • Yıllara Göre Sıtma Olgu Sayıları, Türkiye*

	2002	2011	2012	2013	2014	2015
Yerli Vaka	10.184	4#	1#	34#	0	0
Yabancı Vaka	40	128	375	251	249	221
Toplam Vaka	10.224	132	376	285	249	221

*Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2015

2010, 2011, 2012 ve 2013 yılları yerli sıtma olgularının tamamı nüks olgu olup yerli yeni olgu sayısı sıfırdır.



Şekil 3 ♦ Yıllara Göre Sıtma İnsidansının Uluslararası Karşılaştırılması, (100.000 Nüfusta).

olguları azalmakla beraber halen gözlenmektedir. Hastalarda %90 oranında *P.falciparum* suşu izole edilmiştir. Ülkemizde 2015 yılına kadar olan sıtma insidansı ve olgu sayıları Tablo 2 ve 3'te gösterilmiştir. Yıllara göre sıtma insidansının Türkiye ve uluslararası karşılaştırılması Şekil 3'te gösterilmiştir.

Etken

Sıtmanın etkeni, endemik bölgelere göre farklılık gösteren, zorunlu hücre içi paraziti olan *Plazmodyum türleridir*. *Plazmodyum* 5 türü vardır. Bunlar; *P.falciparum*, *P.vivax*, *P.malariae*, *P.ovale* ve *P.knowlesi*'dir. Hastalık özellikle geceleri beslenen Anofel cinsi dişi sivrisineğin ısırması sonucu bulaşır. *Plazmodyum* bulaş da bu yolla gerçekleşir. Beş *Plazmodyum* türünün yaşam döngüsü benzerdir. Farklı olarak *P.vivax* ve *P.ovale* türleri latent kalabilir, bu yüzden nükslere neden olabilir. *P.vivax* ve *P.ovale* sadece genç eritrositleri enfekte ederken, *P.falciparum*, *P.malariae* ve *P.knowlesi* olgun eritrositleri enfekte eder.

Yaşam Döngüsü (Şekil 4)

A. Aseksüel Çoğalma

a. Egzo-eritrositik Evre

Plazmodyum ile enfekte Anofel cinsi sivrisineğin ısırması ile *Plazmodyum*'ün sporozoit formu insana bulaşır ve kan akımına karışır. Sporozoidler kan yolu ile karaciğere ulaşır ve hepatositleri enfekte eder. Hepatositler içinde 1-2 saat içinde aseksüel çoğalma başlar ve sporozoidler, multinükleer şizontlara (pre-eritrositik evre) dönüşür. Sadece *P.vivax* ve *P.ovale* enfeksiyonlarında, bu cins *plazmodyum*larla enfekte hepatositler (hipnozoid) içinde sessiz evrede bulunurlar, latent kalırlar, hiçbir klinik belirti oluşturmazlar. Fakat, başlangıçtaki enfeksiyondan haftalar, aylar, hatta yıllar sonra, reaktivasyon ve dolaşıma salınım ile yineleyen hastalık (nüks) oluşur.

Enfekte hepatosit içindeki multinükleer şizontlar olgunlaşarak merozoit formuna dönüştükten sonra, çoğalarak hepatositin

Toksoplazma ensefaliti MRG'de tek lezyonla da prezente olabilir. MRG, BT'ye üstündür. Ancak MRG kalsifikasyonların saptanmasında daha az etkindir. Seropozitif kemik iliği kök hücre nakli yapılan hastalar latent enfeksiyonun reaktivasyonu açısından risk altındadır. Bu hastalarda pnömoni, açıklanamayan ateş veya nöbet, miyokardit, hepatosplenomegali, lenfadenopati, beyin apseleri ile cilt lezyonları ve diffüz ensefalit şeklinde seyreder. *T. gondii*-seropozitif solid organ donorleri seronegatif alıcılara bulaştırılabilir. Yüzde 30 kardiyak transplantlı hastada anti-toksoplazma profilaksisi verilmemesi durumunda toksoplazmozis gelişmektedir.

FİZİK BULGULAR

Subakut konjenital toksoplazmoz olgularında doğumdan bir süre sonra belirtiler ortaya çıkmaktadır.

İmmünkompetan hastalarda lenfadenopati, semptomatik enfeksiyonlarda görülen en sık bulgudur. Ağrısız, sert, tek zinciri (genellikle boyun) tutan özelliktedir. Subokspital, supraklavikuler, aksiller ve inguinal nodlar da tutulabilir.

Diğer fizik bulgular arasında düşük dereceli ateş, hepatosplenomegali ve döküntü yer almaktadır. Oftalmolojik muayene, posterior polde küçük kümeler halinde belirsiz marjlara sahip çok sayıda sarı-beyaz, pamuk benzeri yamalar ortaya koymaktadır.

Karakteristik olarak, fokal nekrotizan bir retinit gelişir ki atrofi ve siyah pigment oluşturabilir veya panuveit ile ilişkili olabilir. Papillitis genellikle santral sinir sistemi (SSS) hastalığının göstergesidir. Konjenital olarak edinilmiş korioretinitin alevlenmesi, sıklıkla, yeni lezyonların yakınında bulunan skar lezyonlarıyla ilişkilidir.

SSS'nin çok odaklı tutulumu nedeniyle, klinik bulgular çok çeşitlidir. Bağışıklık bozukluğu olan hastalarda zihinsel durum değişiklikleri, nöbetler, motor zayıflığı, kranial sinir bozuklukları, duyuşsal anormallikler, serebellar bulgular, meningismus, hareket bozuklukları ve nöropsikiyatrik bulguları içerir.

TANI

Toksoplazmozun ayırıcı tanısında göz önüne alınması gereken koşullar şunları içerir:

- Sarkoidoz
- Sepsis
- Frengi
- Tüberküloz
- Tularemi

Konjenital toksoplazmozun ayırıcı tanısında göz önüne alınması gereken koşullar arasında şunlar bulunur:

- Ensefalopatiler
- Eritroblastozis fetalis
- Lenfositik koryomeningitis virüs enfeksiyonu
- Kızamıkçık
- Sitomegalovirüs enfeksiyonu
- Frengi
- Retina pigment epitelinin konjenital hipertrofisi
- Konjenital retinal anormallikler

Toksoplazma ensefalitinin ayırıcı tanısında göz önüne alınması gereken koşullar şunları içerir:

- Vaskülit
- Progresif multifokal lökoensefalopati
- Malignite
- Lenfositik koryomeningitis virüs enfeksiyonu

AYIRICI TANI

- Kedi Tırmığı Hastalığı
- Histoplazmoz
- Listeria Enfeksiyonu
- Pediatrik Lenf Nodu Bozuklukları
- Pediatrik Sitomegalovirüs Enfeksiyonu
- Pediatrik Herpes Simpleks Virüs Enfeksiyonu
- Pediatrik Lepa
- Pediatrik Lenfositik Koriomeningitis Virüs
- Pediatrik Mononükleoz ve Epstein-Barr Virüs Enfeksiyonu
- Pediatrik Kızamıkçık

TANI

Konjenital toksoplazmozun laboratuvar tanısında seroloji, polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) ve diğer testler vardır. *Laboratuvar parametreleri klinik senaryo ile birlikte değerlendirilmelidir.* Kan, vücut sıvıları veya dokularda *T. gondii* gösterilmesi seroloji ile birlikte konjenital toksoplazmoz tansını destekler. Semptomların olmaması durumunda hastanın enfekte olup olmadığını, serolojik testler hastanın enfekte olup olmadığını; enfekte ise akut veya kronik olduğunu gösterebilmektedir.

Amniyotik sıvıdan veya plasental veya fetal dokudan toksoplazmanın fare inokülasyonu ile izolasyonu konjenital enfeksiyonun teşhisinde kullanılan bir yöntemdir. Kan veya vücut sıvılarındaki toksoplazma antijenlerinin, enzim bağlı immünoassay (ELISA) veya PCR vasıtasıyla tespit edilmesi, akut enfeksiyonu belirtir. Toksoplazma antijenlerine gecikmiş aşırı duyarlılığı gösteren cilt testi yararlı bir tarama testi olabilir.

Laboratuvar testleri, tam kan hücresi sayısı, karaciğer fonksiyon testleri, lomber ponksiyon, serum kreatinin, idrar tahlili, sitomegalovirüs için idrar viral kültürü ve serum kantitatif immünoglobülin testini içerir.

Çoğu çocuk doktoru, görme şikayetleri ile başvuran bir ergenlikte yeni tanı konmuş oküler hastalık veya konjenital bir enfeksiyon için değerlendirilmekte olan bir semptomatik yenidoğanın belirlenmesinde toksoplazmoz ile karşılaşacaktır. Seyrek olarak bir çocuk servikal adenopati ile başvurur ve *T. gondii*'ye karşı serum IgM antikorunun bulunmasıyla toksoplazmoz tanısı konur.

Akut enfeksiyondan sonra IgM antikorunun 12-18 ay sürebileceğini akıld tutmak önemlidir. Buna ek olarak, birçok ticari tahlil, yanlış pozitiflik oranlarına sahiptir. Görme şikayetleri olan daha büyük bir çocukta toksoplazmoz tanısı, serumda *T. gondii* IgG antikorlarının sergilenmesi ve tipik bir göz lezyonunun varlığı ile yapılır. Genellikle gerekli olmasa da, lokal antikor üretimini gösterebilir veya aköz humorda PCR vasıtasıyla *T. gondii* DNA'sını saptayabilir. Bir yenidoğanda konjenital enfeksiyon tanısı en zor klinik durumdur. Tanı, serolojik test, parazit izolasyonu ve nonspesifik bulguların kombinasyonu ile

131

Şerit Hastalıkları (Teniyaz ve Sistiserkoz)

Derya Alabaz

İntestinal helmintlerden yassı kurtların bir tipi olan şerit (sestod) grubu parazitler ile oluşan ‘Teniyaz hastalığı’ dünya çapında yaygın bulunmaktadır.

İnsanlar için patojen olan helmintlerin sınıflaması;

I. Yuvarlak (nematodlar)

II. Yassı kurtlar

- Yaprımsılar (trematodlar)
- Şeritler-tenya (sestodlar)
 - *Taenia saginata* (sığır şeridi)
 - *Taenia solium* (domuz şeridi)
 - *Taenia asiatica*

Hijyenin yetersiz ve büyük baş hayvanların otladığı ya da domuzların beslendiği bölgelerde prevalansı yüksektir. İlk iki parazit iki farklı parazit tarafından benzer yaşam döngüsü ile insanı enfekte etmekte ve hastalık oluşturmaktadır.

131.1 SIĞIR ŞERİDİ

Taenia saginata (sığır şeridi) ayrıca ‘Silahsız şerit’ olarak adlandırılmaktadır. *T. saginata* insanın ince bağırsağında yaşayan en büyük sestodtur. Çiğ/az pişmiş et tüketiminin yaygın olduğu yerlerde sık görülen şeritler zorunlu insan parazitleridir.

Şeritlerin vücut bölümleri;

1. Baş-skoleks; armut şeklindeki skoleks 1-2 mm çapında ve 4 çekmen taşır. Çengelleri *T. saginata*’da yokken *T. solium*’da çengeller vardır.
2. Boyun-proliferasyon bölgesi; bu kısımdan halkalar oluşur.
3. Gövde-strobila-zincir; çok sayıda halkadan oluşur. Bir parazit yılda 600 milyon yumurta üretebilir.. Yumurtanın kabuğu asit ve alkole dirençlidir.

Şeritlerin Yaşam Döngüleri

Tenyaz etkenleri *T. saginata* ve *T. solium* parazitlerinin yaşam döngüleri benzerdir; ancak ara konakları tipe göre değişir (*T. sa-*

ginata’nın ara konağı sığır veya diğer otçular, *T. solium*’nın ise ara konağı domuz) (Tablo 1).

- İnsanda geçen döngü; İnsanlarda enfeksiyon, kist bulunan etlerin, çiğ/yeterince pişirilmemiş halinin yenilmesiyle başlar. Sindirimden sonra ince barsakta sistiserkusün skoleksi dışarı doğru evagine olur ve insan barsak mukozasına tutunur; sadece insanda yaşayan ve en uzun sestod olan *T. saginata* sindirilmiş besinlerle beslenmektedir. 2-3 ayda erişkin hale gelen parazitin olgunlaşmış olan son gebe halkası, yapışık olduğu gövdeden koparak ayrılır; yani enfekte etin yenmesinden yaklaşık 10 hafta sonra anüsten halkalar düşmeye başlar. Boyları 4,5 mm’den 8-10 metreye kadar değişir. Bu halkalar aktif-hareketi olup, hareketle anüsten kendiliğinden çıkabildiğinden halk arasında “abdest bozan” olarak da bilinir. Bu halkalarda yumurtlama deliği bulunmadığından ancak halkaların parçalanmasıyla yumurtalarını etrafa saçmaktadır.
- Ara konakta geçen döngü-larval dönem; Enfekte insanlardan çevreye yayılan halkalar/yumurtalar, ara konak görevini gören hayvanlar tarafından ağızdan alınarak onları enfekte eder. Sindirim sisteminde yumurtalardan çıkan onkosferler (hareketli embriyo-larva), bağırsak mukoza çeperine penetre olup, oradan da dolaşıma geçerek vücuda dağılırlar. Daha çok masseter kaslarında ve daha az gluteal kaslarda yerleşen, ‘sistiserkus’ denilen bu evrim döneminde larva incimsi beyazlıkta olup en geniş yerinde yaklaşık 1 cm genişliğinde, içi sıvı ile dolu insan için enfekte (3-4 ayda oluşur) bir vezikül/kisttir (*T. saginata*’yla oluşan ‘Sistiserkus bovis’, *T. solium* ile oluşan ‘Sistiserkus selluloza’ adını alır). Bu kesenin içinde invajine durumda, kist çeperiyle bağlantılı olan tek bir skoleks bulunur.

131.2 DOMUZ ŞERİDİ VE SİSTİSERKOZİS

Taenia solium (domuz şeridi) ile hastalık oluşur. Ara konağı domuz hayvanıdır. *T. solium* kaynaklı tenyaz, Türkiye’de domuz eti tüketiminin az olması nedeniyle nadiren görülür.

Klinik Bulgular

Enfeksiyon sıklıkla asemptomatiktir; uzun yıllar belirti vermeden seyredebilir. Ancak bulantı, iştah azalması, kilo kaybı, karın ağrısı, şişkinlik, ağızdan salya akımı, ishal veya kabızlık gibi hafif

Tablo 1 • Teniyaz Etkenlerinin Yapı ve Yaşam Döngüleri

	<i>Taenia saginata</i> ‘Sığır şeridi’	<i>Taenia solium</i> ‘Domuz şeridi’
Son konak	İnsan	İnsan
Ara konak	Sığır, manda, öküz	Domuz ve insan
Bulaş	Sığır eti kontamine yiyecek ve su	Domuz eti kontamine yiyecek ve su
Boyu	Genelde 3-5 metre (en uzun seştod) 20 metre olabilir.	Daha kısa
Çengeli	Yok; ‘Silahsız şerid’ adını almakta	Var; ‘Silahlı şerid’ adını almakta
Dokudaki kistik form-Larval döngü- -sistiserkus	Sistiserkus bovis	Sistiserkus selluloza
Kaynak	İnce bağırsağında parazit barındıran insan	İnce bağırsağında parazit barındıran insan
Bulaş sıralaması	İnsan – Hayvan- İnsan	İnsan – Hayvan/İnsan- İnsan

ikinci bir antikor kullanılarak antijen varlığı saptanmasıdır. IFA yöntemi en sık nazofaringeal sekresyonda RSV, influenza A ve B, parainfluenza, adenovirüsler, veziküler lezyonlarda HSV, beyin lezyonlarında VZV saptanmasında kullanılır.

Viral antijen tayininde kullanılan diğer yöntemler EIA (enzyme immunosorbent assay) ve ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) dır. Bu yöntemler sıklıkla serumda HbsAg, HIV p24 antijeni ve periferik kanda nötrofillerinde CMV pp65 antijeninin saptanmasında kullanılır. Test sensitivitesi virüse göre büyük farklılık gösterir, testin doğruluğu klinik örneğin kalitesi ve testi yapan kişinin tecrübesi ile oldukça ilişkilidir.

Viral Enfeksiyon Tanısında Moleküler Testler

Klinik örneklerde viral genomun tespiti esasına dayanan moleküler teknikler, hibridizasyon ve nükleik asit ampifikasyon yöntemleri olmak üzere 2 grupta toplanır.

Hibridizasyon yönteminde enzim, radyoizotop, antijenik substrat gibi maddeler ile işaretlenmiş bir virüs için spesifik DNA veya RNA segmenti (Nükleik asit probu) kullanılır. Bu probun klinik örnekte aranan virüste bulunan ve spesifik olarak proba karşılık gelen DNA veya RNA'ya bağlanması esasına dayanır. Hibridizasyon yöntemleri içinde en sık kullanılanlar dot-blot ve Southern-blot, Western-blot, in situ hibridizasyon yöntemleridir. Bu yöntemler ile virüs DNA veya RNA'sını kantitatif olarak saptamak mümkündür.

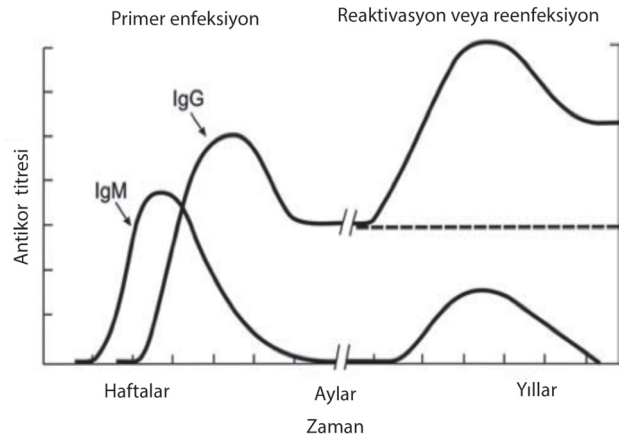
Nükleik asit ampifikasyon testleri (NAAT) klinik örneklerde viral genom tespiti ile hastalık etkeni olan virüsün saptanmasına yarayan PCR (polymerase chain reaction), LCR (ligase chain reaction), NASBA (nucleic acid sequence-based amplification), TMA (transcription-mediated amplification), bDNA assay gibi moleküler tekniklerdir. Bu yöntemler arasında en sık kullanılan PCR (nested, real-time veya multipleks PCR) yöntemidir. PCR oldukça sensitif bir test olması, virüs DNA /RNA' sının kantitatif olarak ölçülmesine olanak sağlaması, epidemiyolojik çalışmalarda ve virüsler için ilaç duyarlılık testinde kullanılabilmesi gibi önemli avantajları yanı sıra önemli dezavantajları ise kontamine olmuş örneklerde yanlış pozitif sonuç vermesi ve latent virüs enfeksiyonlarında kullanıldığında test sonucunu yorumlama zorluğudur.

Serolojik Testler

Viral enfeksiyonların tanısında en yaygın olarak kullanılan serolojik testlerdir. Enfeksiyona karşı gelişen antikorların ölçülmesi esasına dayanan serolojik testler viral enfeksiyonların tanısında kullanılan indirekt bir yaklaşımdır. Tanı için kompleman fiksasyon (CFT), radyoimmunoassay (RIA), hemaglutinasyon inhibisyon (HI), enzim linked immunosorbent assay (ELISA), enzim immunoassay (EIA), immünfloresan assay (IF), partikül aglutinasyon, nötralizasyon testi, western blot (WB) recombinant immunoblot assay (RIBA), line immunoassay gibi birçok değişik serolojik testler kullanılabilir.

Viral Enfeksiyonların Tanısında Serolojik Testlerin Yorumu

Viral enfeksiyonları takiben oluşan spesifik antikorlar IgM, IgG, IgA ve muhtemelen IgD ve IgE'dir. IgA düzeyleri ile viral enfeksiyonun yorumlanması daha az belirleyici olduğundan viral



Şekil 1 ♦ Primer viral enfeksiyon ile reaktivasyon ve reenfeksiyon durumunda tipik IgM ve IgG cevabı. Kesik çizgi reenfeksiyon veya reaktivasyon olmadan primer enfeksiyonu takiben düşük titrede yaşam boyu devam eden IgG düzeyini göstermektedir.

enfeksiyonların serolojik tanısında sıklıkla spesifik IgM ve IgG kullanılır. Virüs spesifik IgD ve IgE düzeylerinin tanıda rolü tam açıklık kazanmamıştır.

Primer enfeksiyon sırasında IgM semptomların başlamasından birkaç gün sonra serumda görülmeye başlar, 7-10 günde en yüksek düzeyine ulaşır ve 1-2 ay içinde tespit edilemeyecek düzeye kadar geriler (Şekil 1). Tabii enfeksiyon ya da aşılamaı takiben IgG antikor cevabı, IgM cevabı oluşuktan birkaç gün sonra görülmeye başlar ve yaşam boyu düşük titrede devam eder. Reaktivasyon ya da reenfeksiyon sırasında IgG titresinde anamnestic cevaba bağlı artış saptanır, bu durumda IgM titresinde artış olmayabilir veya hafif bir artış saptanır.

Serolojik Olarak Virüs Spesifik Antikor Cevabının Yorumlanması

1. Serumda virüs spesifik IgM saptanması akut veya yakın zamanda geçirilen primer viral enfeksiyon göstergesidir.
2. Daha önce negatif olan antikorun pozitifleşmesi (serokonversiyon) primer enfeksiyon bulgusudur.
3. Akut dönem ve iyileşme döneminde (genellikle enfeksiyonun başlangıcından 4 hafta sonra) IgG düzeyinin 4 kat artış göstermesi yeni geçirilen primer veya reaktivasyon ya da reenfeksiyonu gösterir. Ancak doğru yorum için serum örneklerinin aynı laboratuvarı aynı yöntem ile ve eş zamanda çalışılması gerekir. Tek bir örnekte virüs spesifik IgG saptanması veya akut ve iyileşme döneminde titre artışı olmayışı geçirilmiş enfeksiyon ya da aşılıya bağlı cevabı gösterir. Tek yüksek titrede virüs spesifik IgG ile serolojik tanı konamaz.
4. Seroloji ile primer enfeksiyonun, reaktivasyon/reenfeksiyondan ayırt edilmesi genel olarak zordur. Birçok durumda primer enfeksiyon ile reaktivasyon/reenfeksiyon ayırımının yapılması önem taşımaz ise de bazı durumlarda bu ayırımın yapılması oldukça önemlidir.
5. IgM ve IgG antikorlarının yapımının geciktiği ya da olmadığı, yenidoğan dönemi, ileri yaş, immün yetmezlik, immüno-supressif kullanımı gibi durumlarda, serolojik testler yanlış negatif sonuç verebilir.



Amoksisilin; 90 mg/kg/gün 2 veya 3 ölçüye bölünerek, amoksisilin-klavulonat (14:1 biçimlendirmesi) 90 mg/kg/gün 2 ölçüye bölünerek verilmelidir. Penisilin ve türevlerine karşı tip I duyarlılık varsa klindamisin (30-40 mg/kg/gün, 3'e bölünerek), diğer türlerdeki duyarlılık varlığında ise sefpodoksım (10 mg/kg/gün, ikiye bölünerek), sefdinir (14mg/kg/gün, ikiye bölünerek), sefuroksim (30 mg/kg/gün, ikiye bölünerek), seftriakson (50 mg/kg, kas içi veya damar yoluyla uygulama, 3 gün) tedavileri tercih edilebilir. İki yaşından küçük çocuklarda 10 gün, iki yaşından büyük çocuklarda ise 7-10 gün tedavi verilmesi önerilir.

Sinüslerin Bakteriyel Enfeksiyonlarında Antibiyotik Kullanımı

Sinus enfeksiyonlarına en sık viruslar sebep olmaktadır. Viral kaynaklı sinus enfeksiyonları genellikle 7-10 günde iyileşir. Bakteri kaynaklı sinus enfeksiyonlarında hem etken bakteri türleri hem de bunlara yönelik tedaviler orta kulak iltihabındaki etkenler ve tedavileri ile benzerlik göstermektedir. Sinüs enfeksiyonlarının tanısı hastanın belirtilerinden yola çıkılarak konur. Bu tanı ölçütleri 3 ayrı kümede sınıflandırılır;

1. Devam eden belirtiler; burun akıntısı, tıkanıklık, burunda göllenme (konjesyon), öksürük, yakınmalarının 10 günden daha uzun sürmesi,
2. Ciddi belirtiler; yüksek ateş (39°C) ve irinli burun akıntısının 3 günden daha uzun sürmesi,
3. Kötüleşen belirtiler; başlangıçtaki düzelmeyi takiben 5-6 gün sonra ateş, burun akıntısı veya öksürük belirtilerinin kötüleşmesi veya yeniden başlamasıdır.

Hastanın belirtilerinden yola çıkılarak sinus enfeksiyonu tanısı konulduğunda hastaya deneyime dayalı (ampirik) tedavi başlanmalıdır.

Ampirik antibiyotik tedavisinde ilk seçenek amoksisilin-klavulonik asittir. Çocuklarda amoksisilin-klavulonat dozu (14:1 biçimlendirme) 90 mg/kg/gün, ikiye bölünerek verilmelidir. Makrolidler ve trimetoprim-sülfametoksazolün yüksek direnç oranları nedeniyle tedavide yeri yoktur. İkinci veya üçüncü kuşak sefalosporinlerde de *S. pneumoniae* için direnç söz konusu olduğundan yine ampirik tedavide önerilmezler. Ampisilin-sulbaktam ağızdan emilimi zayıf olduğundan tercih edilmemektedir. Penisilin duyarlılığı öyküsü olanlarda üçüncü kuşak sefalosporin ve klindamisin düzenlemesi kullanılabilir. Ağızdan antibiyotik kullanımı sorunlu olan çocuklarda damar yoluyla veya kas içine iğne yoluyla tek doz seftriakson (50 mg/kg) verilebilir. İlk 24 saatte belirtilerde düzelme görülümüşse, tedavi ağız yoluyla olacak şekilde düzenlenebilir. Tedavi süresi 10-14 gün veya belirtiler kaybolduktan sonra 7 gün olacak şekilde düzenlenir.

Akciğer Enfeksiyonlarında Akılcı Antibiyotik Kullanımı

Beş yaş altı çocuk ölümlerinin yarısının sebebi enfeksiyonlardır ve bu enfeksiyonlar içinde ilk sırayı akciğer enfeksiyonları alır. Akciğer enfeksiyonu belirtileri ve fizik muayene bulgularının varlığında ve eğer yapılabilmişse akciğer görüntülemesinde tutulumun gözlenmesi tanı için yeterlidir. Ateş, öksürük, balgam çıkarma, yan ağrısı, solunum sıkıntısı, dinlemekle ral veya ron-

Tablo 5 • Çocukluk Çağında Sık Kullanılan Anti –Bakteriyel İlaçların İsimleri ve Dozları

İlaç	Veriliş Yolu	Yaş/Kilo	Günlük Doz	Sıklık
Amikasin sülfat	İM, İV	<2000 g >2000 g Sütçocuğu/büyük çocuklar Büyükler	7, 5 mg/kg 10 mg/kg 15-25 mg/kg 15 mg/kg	12 saat
Amoksisilin	oral	Sütçocuğu/büyük çocuklar	20-50 mg/kg	12 saat
Amoksisilin – Klavulanat	oral	Yenidoğan Sütçocuğu/büyük çocuklar Otit tedavisinde	30 mg/kg 20-45 mg/kg 80-90 mg/kg	12 saat
Ampisillin	İM,İV	<2000 g >2000 g Sütçocuğu/büyük çocuklar Büyükler	50 mg/kg 100 mg/kg menejit 75 mg/kg 150 mg/kg menejit 100 mg/kg 200 mg/kg menejit 250-500 mg	8 saat 6 saat 8 saat 6 saat 6 saat 6 saat 4- 8 saat
Ampisillin -sulbaktam	İM, İV	Çocuklar Büyükler	100-200 mg/kg 1-2gr	4-8 saat 6-8 saat
Azitromisin	oral	Sütçocuğu/büyük çocuklar Büyükler	10mg/kg ilk gün 5 mg/kg 4gün 500 mg ilk gün 250 mg 4 gün	24 saat
Klindamisin	Oral, İM,İV	<2000 g >2000 g Sütçocuğu/büyük çocuklar Büyükler	10 mg/kg 15 mg/kg 10-40 mg/kg 150-600 mg	12 saat 8 saat 6-8 saat 6-8 saat
Cloxacillin	oral	Çocuklar Büyükler	50-100 mg/kg 250-500 mg	6 saat 6 saat
Trimethoprim- sulfamethoxazol	oral	Çocuklar P.jiroveji pnömoni P.jiroveji profilaksi Büyükler	6-20 mg/kg TMP 15-20 mg/kg TMP 5 mg/kg TMP 160 mg/kg TMP	12 saat 12 saat 24 saat 12 saat
Demeclocycline (Tetrasiklin)	oral	Çocuklar Büyükler	8-12 mg/kg 150 mg	6-12 saat 6-8 saat
Dicloxacillin	oral	Çocuklar Büyükler	125-100 mg/kg 125-500 mg	6 saat 6 saat
Doxycycline (Tetrasiklin)	Oral, İM, İV	Çocuklar Büyükler	2- 5 mg/kg 100-200 mg	12-24 saat 12-24 saat
Eritromisin	oral	<7gün >7 gün Çocuklar Büyükler	20 mg/kg 30mg/kg Baz 30-50 mg/kg Estolat 30-50 mg/kg Stearat 20-40 mg/kg 250-500 mg/kg	12 saat 8 saat 6-8 saat 6-8 saat 6 saat 6 saa
Gentamisin	İM, İV	<7gün, <2000 g >2000 g >7 gün Çocuklar Büyükler	2.5 mg/kg 2.5 mg/kg 2.5 mg/kg 2.5 mg/kg veya 5-7.5 mg/kg 3-6 mg/kg	12-18 saat 8 saat 8 saat 8-12 saat 24 saat
İmipenem-silastatin	İM,,İV	<7gün, <1200 g >1200 g >7 gün <1200 g >1200 g Çocuklar Büyükler	20 mg/kg 40 mg/kg 40 mg/kg 60 mg/kg 60-100 mg/kg 2-4 g /gün	18 -24saat 12 saat 12 saat 8 saat 24 saat 8 saat

(Devam ediyor)

Tablo 1 • Asalak Karşıtı İlaçlar (Devamı)

Enfeksiyon	İlaç	Erişkin Dozu	Çocuk Dozu
SESTOD ENFEKSİYONLARI			
Erişkin (intestinal evre)			
<i>Diphyllobothrium latum</i> (balık), <i>Taenia saginata</i> (sığır), <i>Taenia solium</i> (domuz), <i>Dipylidium caninum</i> (köpek)			
Önerilen:	Praziquantel	5-10 mg/kg tek doz PO	
Ek seçenek:	Niklozamid	2 gr tek doz PO	50 mg/kg tek doz PO
<i>Hymenolepis nana</i> (cüce sestod)			
Önerilen:	Praziquantel	25 mg/kg tek doz PO	5-10 mg/kg tek doz PO
Ek seçenek:	Niklozamid	2 gr, günde tek doz PO x 7 gün	11-34 kg: 1. gün 1 gr PO, ardından 500 mg/gün PO x 6 gün >34 kg: 1. gün 1.5 gr PO, ardından 1 gr/gün PO x 6 gün
Larval (doku evresi)			
<i>Echinococcus granulosus</i> (hidatik kist)			
Önerilen:	Albendazol ²	400 mg günde 2 kez x 1-6 ay	15 mg/kg/gün (maks 800 mg), 2 dozda x1-6 ay
<i>Echinococcus multilocularis</i>			
Önerilen:	Bkz. Dipnot 10		
<i>Taenia solium</i> (cysticercosis)			
	Albendazol	400 mg günde iki kez PO x 8-30 gün	15 mg/kg/gün 2 dozda x 8-30 gün
veya	Praziquantel	50 mg/kg/gün, 3 dozda PO x 15 gün	50 mg/kg/gün, 3 dozda PO x 15 gün
SITMA (<i>Plasmodium falciparum</i>, <i>Plasmodium ovale</i>, <i>Plasmodium vivax</i>, and <i>Plasmodium malariae</i>)			
<i>P. falciparum</i>, (klorokin direncinin olduğu bölgelerde gelişen enfeksiyon)			
Oral			
Önerilen:	Atovakuon/ proguanil ¹¹	Günde iki kez 2 erişkin tableti veya günde bir kez 4 erişkin tableti, x 3 gün	<5 kg: Uygun değil 5-8 kg: 2 pediatrik tabl. günde bir kez x 3gün 9-10 kg: 3 pediatrik tabl. günde bir kez x 3gün 11-20 kg: 1 erişkin tabl. günde bir kez x 3gün 21-30 kg: 2 erişkin tabl. günde bir kez x 3gün 31-40 kg: 3 erişkin tabl. günde bir kez x 3gün >40 kg: 4 erişkin tabl. günde bir kez x 3gün
veya	Kinin süfat	650 mg, günde 3 kez PO x 3-7 gün	30 mg/kg/gün, günde 3 dozda x 3-7 gün
	ve beraberinde		
	doksisisiklin	100 mg, günde 2 kez x 7 gün	4 mg/kg/gün, günde 2 dozda x 7 gün
	veya		
	tetrasiklin	250 mg, günde bir kez x 7 gün	6.25 mg/kg, günde bir kez x 7 gün
	veya		
	klindamisin	20 mg/kg/gün, 3 dozda x 7 gün	20 mg/kg/gün, 3 dozda x 7 gün
veya	Artemether- lumefantrin	1 tablet= 20 mg artemether ve 120 mg lumefantrin 3 günlük, 6 dozdan oluşan tedavi 4 tablet/doz, 0, 8, 24, 36, 48 ve 60. saatlerde verilecek	5 - <15 kg: 1 tablet/doz PO x 6 doz 15 - <25 kg: 2 tablet/doz PO x 6 doz 25 - <35 kg: 3 tablet/doz PO x 6 doz ≥35 kg: 4 tablet/doz PO x 6 doz (0, 8, 24, 36, 48 ve 60. Saatlerde)
Ek seçenek:	Meflokin	750 mg ve ardından 12 saat sonra 500 mg PO	15 mg/kg ve ardından 12 saat sonra 10 mg/kg PO
<i>P. vivax</i>, (klorokin direncinin olduğu bölgelerde gelişen enfeksiyon)			
Oral			
Önerilen:	Kinin süfat	650 mg, günde 3 kez PO x 3-7 gün	30 mg/kg/gün, günde 3 dozda x 3-7 gün

(devam ediyor)

Tablo 4 • Temas Sonrası HIV Profilaksisinde Kullanılan İlaçlar

****Tercih edilen rejim**

Raltegravir 400 mg oral 2 doz + Truvada, oral tek doz (Tenofovir 300 mg+ emtrisitabin 200 mg)

****Alternatif rejimler**

Sol sütundan bir ilaç veya ilaç çifti ile sağdaki nükleozid veya nükleotid revers transkriptaz inhibitörlerinden bir çiftle kombine edilir.

Raltegravir	Tenofovir +emtrisitabin
Darunavir + ritonavir	Tenofovir + lamivudin
Etravirine	Zidovudin + lamivudin
Rilpivirin	Zidovudin + emitrisitabin
Atazanavir +ritonavir	
Lopinavir / ritonavir (kaletra)	

****Sadece uzman konsültasyonu başlanabilecek alternatif antiretroviral ajanlar**

Abakavir
Efavirenz
Enfuvirtid
Fosamprenavir
Maravirok
Saquinavir
Stavudin

****Temas sonrası profilakside önerilmeyen ilaçlar**

Didanozin
Nelfinavir
Tipranavir

**** Temas sonrası profilakside kontrendike olan ilaçlar**

Nevirapin

12. haftada değerlendirilmesi yeterlidir. Takipte akut retroviral sendromla uyumlu hastalık gelişen kişide HIV testi temas sonrası süre dikkate alınmaksızın yapılmalıdır.

Mesleki Olmayan Temas Sonrası Profilaksi

İnsan immün yetmezlik virüsün bulaşı cinsel ilişki, enfekte kan ve vücut sıvısı maruziyeti veya anneden çocuğa vertikal aktarma yoluyla olmaktadır. Mesleki olmayan temas sonrası kişi başvurduğunda, TSP kararı temas tipinin HIV bulaşması için risk oluşturup oluşturmadığına göre verilmelidir. Kaynağın viral yükü HIV bulaşı için önemli bir risk etmenidir. Mesleki olmayan yolla HIV'e olası maruziyeti olan kişilere antiretroviral tedavi verilmesinin potansiyel yarar ve riskleri göz önünde bulundurulmalıdır. Bu gibi durumlarda antiretroviral (ARV) profilaksisi başlanmasına karar verilirken, kaynağın HIV ile enfekte veya kontamine olma ihtimali, maruziyet şekli ile bulaş olasılığı ve maruziyet ile tedavi başlanması arasında geçen zaman ile ilaç rejimi ile ilişkili beklenen yan etkiler göz önünde bulundurulmalıdır. Mesleki olmayan HIV temas sonrası değerlendirilme Şekil 1'de gösterilmiştir.

Sağlık kuruluşları dışında, toplumsal alanda, iğne ile oluşabilecek bir yaralanmayla HIV bulaş riski %0,3'ten düşüktür. Çocuk veya bebeklerde iğne batması veya cinsel istismar sonrası HIV enfeksiyonu oluşmasının riski tam olarak bilinmemektedir. Şu ana kadar mesleki olmayan ortamda yanlışlıkla iğne batması sonucu oluştuğu doğrulanmış HIV bulaşı saptanmamıştır. Tahmin edilen HIV bulaş riski, penil-anal cinsel maruziyette, 100.000

maruziyette 50 iken, vajinal maruziyette 100.000 maruziyette 10'dur.

Kaynak kişinin izni alınarak anti-HIV testi yapılmalıdır. Kaynak kişinin HIV durumunun hızla belirlenmesi, TSP başlanması ve devamı için önemlidir. Test sonuçları hemen alınamayacaksa, hemen TSP başlanmalı, kaynak hasta negatif bulunduğunda profilaksi sonlandırılmalıdır. Kaynağın tarama testi negatif, ancak son altı hafta içinde HIV için riskli teması olmuş veya tarama testi pozitifken antikor temelli doğrulama testi negatif veya kuşku olarak saptanırsa, kaynaktan plazma HIV RNA istenmesi önerilmektedir. Temas sonrası profilaksiye 72 saatten önce başlanmalıdır. Antiretroviral profilaksinin etkinliğini arttırmak için profilaksiye erken başlanılmalıdır. Hayvan çalışmalarında, 72 saat geçtikten sonra başlanan profilaksinin etkinliğinin daha az olduğu gösterilmiştir. Temas sonrası profilaksinin optimum süresi bilinmemekle birlikte, rehberlerde 28 günlük sürenin koruyucu olduğu belirtilmektedir. Profilakside kullanılan ilaçlar Tablo 5'de verilmiştir.

Yüksek riskli durumlar: HIV pozitif olduğu bilinen kaynak olgunun, kan, semen, vajinal salgı, rektal salgı veya kanla kontamine olduğu görülen, herhangi bir vücut sıvısı ile vajina, rektum, göz, ağız ve diğer mukozaların, bütünlüğü bozulmuş derinin teması veya perkütan temas

İhmal edilebilir risk: Kaynak olgunun şüpheli veya bilinen HIV durumuna bakılmaksızın, kanla görünür kontaminasyonu olmayan idrar, burun salgısı, tükürük, ter ve gözyaşının, vajina, rektum, göz, ağız ve diğer mukozalar, bütünlüğü bozulmuş veya sağlam deri ile teması veya perkütan temas

Bakteriyel Menenjit Sonrası Profilaksi

İnvaziv Meningokokal Hastalıkta Profilaksi

Neisseria meningitidis (meningococcus) insanların %10'unun nazofarinksinde bulunur ve nadiren kan dolaşıma girerek meninge ve meningokokal septisemiye (meningokoksemi) neden olabilmektedir. İnsandan insana bulaş solunum yollarından damlacık yolu ile yakın temas sonucu oluşmaktadır. Uygun antimikrobiyal tedaviden 24 saat sonra bulaştırmıcılık kaybolur. En sık 2 yaş ve altında görülür. 1 yaş altı pik insidansının görüldüğü yaş grubudur. İkinci pik ise adolesan dönemde 16-21 yaşta görülmektedir. İmmünizasyon durumuna bakılmaksızın endemik veya salgın durumunda invaziv meningokok hastalığı ile yakın temas eden bütün insanlar (Tablo 9) yüksek risk altındadır ve bu kişilere kemoprofilaksi uygulanmalıdır. Boğaz ve nazofarinks kültürleri önerilmemektedir, çünkü bunlar kimlerin kemoprofilaksi alması gerektiğini göstermez.

Hastalığın ortaya çıkmasından önceki 7 gün içerisinde, aynı kreş ve bakımevinde bulunanlara, öpmek, tabak, çatal, kaşık veya diş fırçası paylaşmak gibi hastanın oral sekresyonları ile yakın teması olanlara ve sık sık aynı yerde uyuyanlara kemoprofilaksi verilmelidir. Sekiz saatten uzun süren uçuşlarda enfekte vakanın yanında oturanlara kemoprofilaksi uygulanmalıdır. Ancak tedavi başlanmasından sonra 24 saat içinde korunmasız ağızdan ağıza resüstasyon, entübasyon ve aspirasyon gibi solunum sistemi sekresyonlarına yakın temasta bulunanlar haricinde sağlık çalışanlarına rutin kemoprofilaksi önerilmemektedir. Kemoprofilaksiye ideal olarak indeks vakanın tanımlanmasından sonraki 24 saat içinde başlanmalıdır; 2 haftadan sonra başlanmasının etkisi azdır.

Profilaksiste, rifampisin, seftriakson, siprofiloksasin ve azitromisin kullanılabilir, ama gebelerde siprofiloksasin ve rifampisin önerilmemektedir (Tablo 10).

Maruziyet Sonrası İmmünoprofilaksi

İndeks vakadan haftalar sonra ikincil vakalar görülebildiğinden dolayı meningokok aşısı ile önlenebilen serogrup salgınlarında kemoprofilaksiye ek olarak aşı kullanılabilir. Serogrup A, C, Y ve W-135'nin etken olduğu salgınlarda 2 ay ve üstündeki çocuklarda konjuge meningokok aşısı tercih edilir. Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri Aşı Programları Danışma Komitesi, serogrup B meningokok hastalığı salgınından dolayı 2

yeni serogrup B aşısının herhangi birinin, 10 yaş ve üstündeki meningokok hastalığı riski altındaki bir kişide kullanılmasını önermektedir.

İnvaziv *Haemophilus influenzae* Enfeksiyonlarında Profilaksi

Haemophilus influenzae tip b (Hib) pnömoni, bakteriyemi, menenjit, epiglottit, septik artrit, sellülit, otitis media, pürülan perikardit ve daha az sıklıkla görülen endokardit, endoftalmite, osteomyelit, peritonit ve kangren gibi enfeksiyonlara sebep olmaktadır. Kişiden kişiye bulaş damlacık yoluyla veya solunum yolları sekresyonlarına direkt temas ile olur.

Haemophilus influenzae b (Hib) hastayla temas etmiş aynı evde yaşayan ya da kreşlerdeki, hiç aşılanmamış veya aşısı tamamlanmamış çocuklarda Hib enfeksiyonu olabilir. Bu çocuklar ateş ve diğer bulgular/semptomlar yönünden incelenmelidir. Ateşli hastalık geliştiren temaslı çocuklara hızla medikal değerlendirme yapılmalıdır.

Kemoprofilaksi: İnvaziv Hib hastalığı gelişme riski hiç aşılanmamış 4 yaşından küçük ev içi temaslılarda artmıştır. Rifampisin, taşıyıcıların yaklaşık %95'inde Hib'i farinksten yok eder ve temas etmiş ev halkında sekonder invaziv hastalık gelişme riskini azaltır. Sekonder hastalık gelişme riski kreş ve çocuk bakımevlerinde artabilir. Farklı durumlarda kemoprofilaksinin endikasyonları Tablo 11'de özetlenmiştir.

Ev Halkı

Ev halkı içerisinde invaziv Hib hastalığı gelişir ve o ev halkı içerisinde hiç aşılanmamış veya aşısı tamamlanmamış 1 tane bile 48 aydan küçük çocuk varsa, yaş durumuna bakılmaksızın ev halkı içerisinde herkese rifampisin profilaksisi verilmelidir. Ev halkı içerisinde invaziv Hib hastalığı gelişir ve o ev halkı içerisinde aşılanması tamamlanmış ve 48 aydan büyük olsa bile bir immün-kompresime çocuk varsa, aşılama ile bu hastalarda bağışıklık sağlanamamış olabileceği düşüncesiyle, ev halkı içerisinde herkese rifampisin profilaksisi verilmelidir. Benzer şekilde, 12 aydan küçük konjuge Hib aşısının 2 ve 3. dozları yapılmamış bir temaslı olması halinde tüm ev halkı rifampisin profilaksisi almalıdır. Ev içerisinde temas sonrası, sekonder vakalar, çoğunlukla indeks vakanın hastaneye yatışından sonraki bir hafta içerisinde gelişmektedir.

Tablo 9 • Meningokok Enfeksiyonu Olan Hastalarla Temas Sonrası Hastalık Riski

Yüksek risk: kemoprofilaksi önerilir (yakın temas)

- Ev içi temas, özellikle 2 yaşından küçük çocuklar
- Hastalık bulguları ortaya çıkmadan 7 gün öncesindeki sürede yuva ve kreşteki temaslılar
- Hastalık bulguları ortaya çıkmadan 7 gün öncesindeki sürede indeks vakanın sekresyonlarıyla temas
- Hastalık bulguları ortaya çıkmadan 7 gün öncesindeki sürede korunmasız ağızdan ağıza resüstasyon, endotrakeal entübasyon yapanlar
- Hastalık bulguları ortaya çıkmadan 7 gün öncesindeki sürede indeks vaka ile sık sık aynı yerde uyuyanlar
- Sekiz saatten uzun süreli uçuşlarda indeks vakayla yan yana oturanlar

Düşük risk: kemoprofilaksi önerilmez

- Geçici temas: İndeks vakanın oral sekresyonları ile direkt teması olmayanlar (ör. okul, iş)
- İndirekt temas: İndeks vaka ile değil de sadece yüksek riskli temaslılarla temas edenler
- Hastanın oral sekresyonlarıyla direkt teması olmayan sağlık çalışanları

Salgınlar veya topluluklar

Yüksek risk altında olmayan kişiler için kemoprofilaksi ancak lokal halk sağlığı otoritelerinin konsültasyonu sonrasında verilmelidir

Tablo 3 • Tavşan ve Kemirgenlerle Taşınan Zoonotik Hastalıklar

Hayvan	Viral	Bakteriyel	Parazitik veya Fungal	Mikotik
Tavşan	Kuduz Monkeypox ^a	Pastörelloz (<i>Pasteurella multocida</i>) Salmonelloz Yersinioz Listerioz Tuberküloz Tularemi Bartonella alsatica	Şeyletielloz Baylisaskaris enfeksiyonu <i>Encephalitozoon cuniculi</i> Dermatofitoz	Dermatofitoz (<i>Trichophyton mentagrophytes</i> , microsporum)
Fare	LCM ^b HFRS ^c	Salmonelloz Pastörelloz Yersinioz Mikoplazmoz Fare ısırığı ateşi Leptospiroz	Tenyazis (<i>Hymenolepis nana</i> , <i>Hymenolepis diminuta</i>)	Dermatofitoz (<i>T.mentagrophytes</i>)
Sıçan	HFRS ^c Cowpox (Avrupa) Monkeypox Ensefalomiyokardit (Kuduz) Hepatit E?	Salmonelloz Pastörelloz Yersinioz Fare ısırığı ateşi Leptospiroz	Tenyazis (<i>H.nana</i> , <i>H.diminuta</i>) Askariyaz (<i>Trixacarus diversus</i>) Dermatofitoz	Dermatofitoz (<i>T.mentagrophytes</i>) Sporotrikoz
Kobay (Guinea pig)	LCM?	Salmonelloz Yersinioz Kampilobakteriyoz Pastörelloz Veba (<i>Yersinia pestis</i>) <i>Streptococcus equi</i> subsp. zooepidemicus	Askariyaz (<i>Trixacarus caviae</i>) Dermatofitoz	Dermatofitoz (<i>T.mentagrophytes</i>)
Hamster	LCM	Kampilobakteriyoz Salmonelloz Pastörelloz Yersinioz	Askariyaz Tenyazis (<i>H.nana</i>) Dermatofitoz	Dermatofitoz
Sincap	–	Salmonelloz	Tenyazis (<i>H.nana</i>)	–

^aAfrika kökenli primat ve kemirgenlerden bulaşan Afrika kökenli çiçek virüsü benzeri bir virüs hastalığı

^bLenfositik koryomenenjitis

^cRenal sendromla birlikte hemorajik ateş

görmeye gerek yoktur ve diyare şikayeti düzelince çocuk bakımı ortamlarına devam etmesi uygundur. *Shigella* enfeksiyonları genellikle çok ağır hastalığa neden olmamasına rağmen kolay bulaşabildiği için önemlidir. Bazı klinisyenler *Shigella* gastroenteriti olan çocukların çocuk bakımı ortamlarına kabul edilmesi için de negatif gaita kültürü görülmesini önermektedir.

Parazitik enfeksiyonlardan *Giardia lamblia* insanlarda en yaygın görülen intestinal parazittir ve çocuk bakımı ortamlarında en sık ishal nedenlerdendir. Enfeksiyon yaklaşık olarak 10 kistin alınmasıyla meydana gelebilmektedir, bu durum fekal oral bulaşı kolaylaştırmaktadır ancak su kaynaklı salgınlar da bildirilmiştir. Enfekte çocuklar evde ailelerini de enfekte edebilirler. Ayrıca asemptomatik atılım görülebilir, özellikle üç yaş altı çocuklarda bu durum daha sıktır. Bu parazit ile enfeksiyon duodenum ve proksimal jejunumun enfestasyonuna neden olarak herhangi bir klinik bulgu olmadan asemptomatik taşıyıcılığa yol açabilir. Semptomatik hastalarda yaklaşık iki haftalık bir inkübasyon dönemi sonrasında ishal, aralıklı karın ağrısı, iştahsızlık ve şişkinlik şikayetleri görülmektedir. Enfeksiyonun en önemli özelliği kilo

kayıbı, büyüme geriliği ve anemiye sebep olabilmesidir. Tedavi veya kendiliğinden iyileşme sonrasında kistlerin atılımı uzun süre devam edebilmektedir. Kriptosporidium enfeksiyonları genellikle immünyetmezlikli bireylerde enfeksiyona neden olmaktadır, immünkompetan bireylerde enfeksiyon genellikle kendini sınırlar. En sık görülen klinik semptomlar sulu ishal, hafif ateş, karın ağrısı ve kilo kaybıdır. Kusma vakaların %30'unda görülebilir. Etken birçok dezenfektana dayanıklı olduğundan çocuk bakımı ortamlarında yayılım daha kolay olmaktadır.

Hepatit A virüsü (HAV) çocuk bakımı ortamlarında sık karşılaşılan diğer bir akut gastroenterit etkenidir. HAV enfeksiyonları diğer enfeksiyonlardan farklı olarak asemptomatik çocuklardan erişkinlere bulaşmaktadır ve erişkinler de daha ağır bir klinik görülebilmektedir. HAV enfeksiyonunun tanısının konulması ve uygun kontrol önlemlerinin alınması çok önemlidir. HAV enfeksiyonu tanısı alan bir çocuk semptomlar başladıktan sonraki 7 gün süreyle çocuk bakımı ortamlarına ve okula gönderilmemelidir. Ülkemizde HAV aşılması 2012 tarihinden itibaren Ulusal Bağışıklama Programı'na dahil edilmiştir. Kurugöl ve arkadaşla-

Hastanelerde yazılım programında bulunan FORM 014 doldurularak bildirim yapılır. Hastane sürveyans sorumlusu bildirilen tanının bildirimi zorunlu hastalık olup olmadığını ve vaka tanımının doğruluğunu kontrol eder. Vakanın aynı zamanda uluslararası bildirimi zorunlu olabileceği unutulmamalıdır. Özellikle grup olarak belirtilen ve ender görülen ulusal veya uluslararası eliminasyon ve eradikasyon programları uygulanan hastalıklar (**poliomyelit, kızamık, tifus vb.**) olabilir. Ayrıca bir tek vakanın bile salgına dönüşebileceği yüksek bulaşıcı riski olan (**kolera, veba, ebola, SARS vb.**) gibi hastalıklarda bu grupta değerlendirilmelidir. Özellikle grupta yer alan tanının hekim tarafından doğrulanması durumunda hastane sürveyans sorumlusu yönergelerde tanımlanan ihbar mekanizmasını derhal başlatır. Hastane sürveyans sorumlusu bu bildirimleri hastanenin bağlı olduğu İlçe Toplum Sağlığı Merkezine ve aynı zamanda Sağlık. NET-Online sistemine günlük olarak bildirir.

İHBAR VE BİLDİRİMİ ZORUNLU BULAŞICI ENFEKSİYON HASTALIKLARI

Ülkemizde halen 2015 yılında T.C Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu tarafından yayınlanan genelge geçerli olup, ih-

bar ve bildirimi zorunlu bulaşıcı enfeksiyon hastalıkları A, B, C, D olarak 4 grupta değerlendirilir.

A Grubu Bildirimi Zorunlu Bulaşıcı Hastalıklar: Tüm yurt genelinde hizmet veren sağlık kurum ve kuruluşlarında çalışan hekimler tarafından bildirimi yapılacak olan enfeksiyon hastalıklarını kapsar.

B grubu Bildirimi Zorunlu Bulaşıcı Hastalıklar: Uluslararası bildirimi zorunlu olan hastalıkları kapsar. Ülke genelinde hizmet veren tüm sağlık kurum ve kuruluşlarında çalışan hekimler tarafından kurallar çerçevesinde bildirimi yapılır. Bu hastalıklar tespit edildiği anda, tek vaka görülmesi durumunda dahi, ivedilikle en hızlı iletişim araçları kullanılarak, doğrudan il veya ilçe sağlık müdürlüğüne bildirimi yapılmalıdır. Kurum tarafından da uluslararası bildirim yapılacak ve gerekli inceleme başlatılacaktır.

C grubu Bildirimi Zorunlu Bulaşıcı Hastalıklar: Yataklı tedavi kurumları tarafından bildirimi yapılacak hastalıkları kapsar.

D grubu Bildirimi Zorunlu Bulaşıcı Hastalıklar: Tanı koyma kapasitesine sahip veya sentinel laboratuvarlar tarafından tespit edilen etkenleri kapsar. Laboratuvarlardan enfeksiyöz etkenin bildirimi, belirtilen esaslar ve akış şeması çerçevesinde yapılır.

GRUP A	GRUP B	GRUP C	GRUP D
- Akut Gastroenterit Enfeksiyonu - Boğmaca - Botulismus - Bruselloz - Difteri - Gonore - HIV Enfeksiyonu - Kabakulak - Kızamık - Kızamıkçık - Kolera - Kuduz - Kuduz Riskli Temas - Meningokoksik Hastalık - Neonatal Tetanoz - Sarı Humma - Sifiliz - Sıtma - Suçiçeği - Şarbon - Şark Çıbanı - Tetanoz - Tifo - Tüberküloz - Akut Viral Hepatitler - Hepatit A,B,C,D,E	- Çiçek - Akut Solunum Yetmezliği Sendromu (SARS) - Poliomyelit - Yeni Bir Alt Tipte İnsan Gribi (Human Influenza) - Karar Aracına Göre Değerlendirilen Durum	- AIDS - Avian Influenza (H5N1) - Batı Nil Virus Enfeksiyonu - Chikungunya Ateşi - Ekinokokkoz - Epidemik Tifüs - Hanta Virus Enfeksiyonu - H.İnfluenza Tip b (Hib) Enfeksiyonu - İnfluenza (Grip Benzeri Hastalık) - Kala-Azar - Kene Kaynaklı Ensefalit (Tick Borne Ensefaliti) - Kırım Kongo Kanamalı Ateşi - Konjenital Rubella - Lyme Hastalığı - Lejyoner Hastalığı - Lepra - Leptospiroz - İnvaziv Pnömonokokkal Hastalık (Streptococcus Pnneumonia) - SSPE - Şistozomiaz - Toksoplazmoz - Trahom - Tularemi - Varyant Creutzfeldt-Jakop Hastalığı - Veba - Viral Hemorajik Ateş - Q Ateşi	- Campylobacter Jejuni/Coli - Chlamydia Trachomatis - Cryptosporidium Sp. - Entamoeba Histolytica - Enterohemorajik E.Coli - Giardia intestinalis - Salmonella Sp. - Shigella Sp. - Trişinoz - Listeria Monocytogenes - Yersinia Sp. - Norovirus - Rotavirus

Çizelge 2 ♦ Bildirimi zorunlu bulaşıcı enfeksiyon hastalıkları.

Tablo 4 • Gebelik Yaşını Belirlemede Kullanılan Nöromusküler Öğeler ve Puanlama (Genişletilmiş yeni Ballard yöntemi)

	-1	0	1	2	3	4	5
Duruş							
Bilek bükülmesi	>90°	90°	60°	45°	30°	0°	
Açılan kolun geri toplanması		180°	140° - 180°	110° - 140°	90° - 110°	<90°	
Popliteal aç	180°	160°	140°	120°	100°	90°	<90°
Eşarp işareti							
Topuk-kulak testi							

Tablo 5 • Genişletilmiş Yeni Ballard Yöntemine Göre Tablo 3 ve Tablo 4'den Elde Edilen Puanların Toplanarak Gebelik Yaşının Bulunması

Puan	Gebelik yaşı (hafta)
-10	20
-5	22
0	24
5	26
10	28
15	30
20	32
25	34
30	36
35	38
40	40
45	42
50	44

mesi halidir. Bu durum damar tonusunun henüz tam dengelenememiş olmasına bağlıdır.

Mongol lekeleri: Kalçalar, sırt, sakrum ve nadiren vücudun diğer bölgelerinde görülen mavi-gri renkli sınırları belirgin pigmentasyon artışıdır. Herhangi bir hastalığa işaret etmez, genellikle hayatın ilk yılı içinde kaybolur.

Toksik eritem: Eritemli bir zemin üzerinde iğne ucu büyüklüğünde sarı-beyaz veziküllerdir. Doğumdan sonraki 1-3. gün-

lerde ortaya çıkar ve bir hafta kadar devam edebilir. Lezyonun içeriği mikroskop altında incelendiğinde eozinofil lökositlerden zengin olduğu görülür. Püstüller lezyonlardan ayırt edilmelidir.

Işığa bağlı döküntüler: Fototerapi alan bebeklerde ortaya çıkan eritematöz lezyonlardır.

Yenidoğan bebekte deri rengi dikkatle değerlendirilmelidir. Sarılığın başlıca nedeni indirekt hiperbilirübinemidir. Soluk görünen bir bebekte asfiksi, anemi veya şok varlığı araştırılmalıdır. Merkezi siyanozu olan bir bebekte siyanotik doğumsal kalp hastalığı, solunum sistemini ilgilendiren bozukluklar veya methe-moglobinemi düşünülmelidir. Anemi ve/veya dolaşım bozukluğu varlığında siyanoz maskelenebilir. Yaşamın ilk günlerinde hematokrit düzeyi görece yüksek olan (pletorik) bebekler siyanotik gibi görülebilir. Bölgesel siyanozun ekimozdan ayırt edilmesi gereklidir. Siyanotik alan üzerine parmakla basıldığında solukluk oluştuğu halde ekimotik alanda herhangi bir değişiklik olmaz.

Yenidoğan bebeklerin çoğunda göz kapakları, alın, ense ve boyunda kırmızı lekeler tarzında basit hemanjiomlar görülebilir. Kavernöz hemanjiomlar ise daha derin yerleşimli olup kitle şeklinde kendilerini gösterirler. Bu lekelerin çoğu birkaç ay içinde solar ve bir yıl içinde kaybolur. Vajinal doğumu takiben yüzde ve boyunda yer yer peteşiler görülebilir. Peteşiler sayıca fazla ve vücudun diğer bölgelerinde de görülüyorsa trombositopeni araştırılmalıdır.

Zamandan önce doğan bebeklerin derisi ince olup kolayca zedelenir. Bu nedenle muayene ve girişimler sırasında dikkatli olunmalıdır. Alın, yüz ve sırtı kaplayan ince yumuşak tüyler (lanugo) zamandan önce doğan bebeklerde daha fazla bulunur. Omurganın alt kısımlarındaki deri üzerinde bir demet saç olması, spina bifida veya bir sinüs yolağının varlığına işaret edebilir.

Geç Sepsis Tedavisi

Şüpheli geç sepsisin tedavisinde özellikle seçilecek ampirik antibiyotik tedavisinin ne olduğu konusunda randomize kontrollü çalışmalara dayalı kanıtlar yetersizdir. Antibiyotik seçimi ünitelerde daha sık görülen patojenlere, antibiyotik duyarlılık sonuçlarına göre düzenlenmelidir.

Evde, hastalanmış yenidoğanların toplum kökenli geç sepsisi için de ampisilin ve gentamisinle 7-10 gün tedavi uygundur.

Hastanede yatan bebeklerde gelişen geç yenidoğan sepsisinde ise önde gelen etkenler metisiline duyarlı ya da dirençli koagülaz negatif stafilokoklar ve Staphylococcus aureus, enterokoklar, enterik Gram negatif çomakları, P. aeruginosa ve başta Candida albicans olmak üzere kandida türleri olduğundan, tedavide vankomisin eşliğinde amikasin (ya da gentamisin) ya da vankomisin eşliğinde seftazidim kullanılmalı ve tedavi 10-14 güne tamamlanmalıdır. Bu tedavide vankomisinin GBS, koagülaz negatif stafilokoklar, S. aureus ve enterokoklara; aminoglikozit ve seftazidimin de özellikle Gram negatif etkenlere karşı etkin olması beklenir.

Çoğul dirençli Gram negatif çomak sepsisi söz konusuysa, etkenin antibiyotik duyarlılığı bilgilerine göre bir aminoglikozit eşliğinde seftazidim, piperasilin ya da bir karbapenem kullanılmalıdır.

Erken doğum, çok düşük doğum ağırlığı, geniş yelpazeli antibiyotik kullanımı, deri ve mukoza bütünlüğünü bozan girişimler ve parenteral beslenme yenidoğanda sistemik mantar infeksiyonu için önde gelen risk etmenleridir.

Amfoterisin B yenidoğanın sistemik mantar infeksiyonu tedavisinde seçilecek ilk ilaçtır.

Menenjit varsa ampisilin ve gentamisine sefotaksim eklenmesi önerilmektedir.

Tedaviye yanıt, bebekteki belirti ve bulgular ve laboratuvar testleri ile izlenir. Antibiyotik kullanımına başlandıktan sonra 24-48 saat aralarla kan kültürü yinelenmeli, bakteriyeminin ortadan kalkması izlenmelidir.

Sepsis şüphesi ile antibiyotik tedavisi alan bebeklerin %95'inin bu tedaviyi gereksiz aldığı gösterilmiştir.

Preterm bebeklerde antibiyotik tedavisinin 5 günden uzun sürmesinin geç sepsis, NEK ve mortalite artışı ile ilişkili olduğu bulunmuş. Bu riski azaltmak için sepsis olasılığı ortadan kalkar kalkmaz 48 saat içinde antibiyotik tedavisine son verilmesi önerilmektedir.

Çok düşük doğum ağırlıklı ve düşük doğum ağırlıklı bebeklere verilen oral nistatin profilaksi ile invazif candida enfeksiyonlarında önemli derecede azalma olduğu çalışmalarda gösterilmiştir. Oral verilemeyen bebeklere flukonazol profilaksisi yapılabilir. Prematüre ve/veya düşük doğum ağırlıklı bebeklerde enfeksiyon veya sepsis profilaksisi için rutin intravenöz immünglobulin uygulaması verilmemektedir. Yenidoğan sepsisinde IVIG tedavisinin yararlı olduğunu gösteren çalışmalar varsa da, IVIG tedavisinin yenidoğan sepsisinde mortaliteyi azalttığı kanıtlanamamıştır. Yenidoğan sepsisinin tedavisinde granülosit transfüzyonu veya G-CSF uygulanmasının yararlı olduğu da gösterilememiştir. Bazı vakalarda özellikle genel durumu bozuk, skleraması gelişen vakalarda tam kan değişiminin yararı olduğu bildirilmiştir.

İNTRAUTERİN ENFEKSİYONLAR

İntrauterin enfeksiyonlar, annenin klinik veya subklinik enfeksiyonuna bağlı olarak fetusun transplasental yolla enfekte olması sonucu ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle konjenital enfeksiyonlar olarak da isimlendirilir. Transplasental enfeksiyon her trimesterde meydana gelebilir. Klinik bulgu ve semptomlar ise hemen doğumda görülebileceği gibi aylar hatta yıllar sonra da ortaya çıkabilir. Enfeksiyon erken düşüklere yol açabileceği gibi konjenital malformasyon, intrauterin büyüme geriliği, prematüre doğum, ölü doğum, yenidoğan döneminde akut hastalık veya asemptomatik persistan enfeksiyon gibi farklı durumlara yol açabilir.

Enfeksiyonun geçirildiği trimester klinik bulguların ortaya çıkması ve uzun süreli etkilenmeler açısından önemlidir. İlk trimesterde olduğunda embriyogenezisi etkileyeceğinden konjenital malformasyonlar ön plandadır. Üçüncü trimesterdeki enfeksiyonlarda ise sıklıkla doğumda aktif enfeksiyon gözlenir. Gebeliğin geç dönemlerindeki enfeksiyonlarda bebekte klinik bulguların ortaya çıkması uzun zaman alabilir.

İntrauterin enfeksiyonlara viral, bakteriyel ve parazitik birçok patojen neden olmaktadır. Bu enfeksiyonlara en sık görülen patojenler dikkate alınarak TORCH grubu enfeksiyonlar ismi de verilmiştir. TORCH, Toksoplazma, diğerleri, Kızamıkçık, Sitomegalovirus (CMV) ve Herpes simpleks (HSV)'i kapsar. Bu akronim sadece etiyolojik ajanların hatırlanması açısından yararlıdır çünkü Sfiliz, Varicella zoster, Parvovirus B19, Mycobacterium Tuberculosis, HIV, EBV, Hepatit B,C gibi sayıları giderek artan pekçok patojeni de göz önünde bulundurmak gereklidir.

Klinik Bulgular: İntrauterin enfeksiyonlarda klinik belirtilerinin birçoğu benzerdir. Bu nedenle semptom ve bulgular spesifik etiyolojik tanının konmasında yardımcı değildir. Bu belirtiler sadece intrauterin enfeksiyondan şüphelenilmesinde ve bunların doğum sırasında oluşan akut bakteriyel enfeksiyonlardan ayırımında yararlıdır. İntrauterin enfeksiyonların ortak bulguları arasında; intrauterin büyüme geriliği, hematolojik tutulum (anemi, nötropeni, trombositopeni), Oküler bulgular (korioretinit, katarakt, keratokonjonktivit, glokom, mikroftalmi), santral sinir sistemi bulguları (mikrosefali, hidrosefali, intrakraniyal kalsifikasyon), deri bulgular (peteşi, purpura, vezikül, blueberry muffin lekeleri) (Şekil 1), diğer organ tutulumları (pnömoni, myo-



Şekil 1 ♦ Konjenital Rubella Sendromuna Bağlı Blueberry Muffin lekeleri (EÜTF Yenidoğan Servisi hasta arşivinden)

Tablo 3 • Yenidoğan Ağrı/Ajitasyon, Sedasyon Ölçeği (N-PASS)

	Sedasyon		Sedasyon / Ağrı		Ağrı / Ajitasyon
Değerlendirme Ölçütleri	-2	-1	0 / 0	1	2
Ağlama İrritabilite (huzursuzluk)	Ağrılı uyarın ile ağlama yok	Ağrılı uyarın ile minimum inleme ya da ağlama	Sedasyon yok / Ağrı belirtileri yok	Huzursuz ya da aralıklı ağlama Avutulabilir	Tizya da sessiz sürekli (kesintisiz) ağlama (eğer entübe ise sessiz ağlayabilir) Avutulamaz
Davranış Durum	Herhangi bir uyarana cevap yok Spontan (kendi kendine) hareket yok	Uyarana minimal cevap Az miktarda spontan hareket	Sedasyon yok / Ağrı belirtileri yok	Huzursuz, kıpırdanıyor Sık sık uyanıyor	Gerilme, tekmeleme Sürekli uyanık veya Minimal uyanma / hareketsiz (sedasyon olmadan, uygun olmayan gebelik yaşı ya da klinik durum)
Yüz İfadesi	Ağız gevşek Yüz ifadesinde duyulanım yok	Uyarana yüz ifadesinde çok az cevap	Sedasyon yok / Ağrı belirtileri yok	Aralıklı olarak ağrılı yüz ifadesi	Sürekli olarak ağrılı yüz ifadesi
El ve Ayaklar Beden Gerginliği (Tonüs)	Yakalama refleksi yok Gevşek tonüs	Zayıf yakalama refleksi ↓kas tonüsü	Sedasyon yok / Ağrı belirtileri yok	Aralıklı olarak (30 saniyeden az süre) el ve/veya ayakların sıkılmış veya parmaklar açık gibi bir durumun gözlenmesi Vücut gergin değil	Sürekli olarak (30 saniye ya da daha fazla süre) el ve/veya ayakların sıkılmış veya parmaklar açık gibi bir durumun gözlenmesi Vücut gergin
Yaşam Bulguları HR (kalp atımı), RR (solunum hızı), BP (kan basıncı), SaO ₂ (oksijen saturasyonu)	Uyarana karşı yaşam bulgularında değişim yok Hipoventilasyon ya da apne varlığı (Ventilatör desteği alan bebekte spontan solunum çabası yok)	Uyarana karşı yaşam bulgularında %10'un altında bir değişim	Sedasyon yok / Ağrı belirtileri yok	Uyarana karşı yaşam bulgularında temel verilerden %10-20 arasında bir değişim Uyaranlarla SaO ₂ %76-85 arasına düşüyor, hızlı ↑ (2 dakika içinde)	Yaşam bulgularında temel verilerden %20'nin üzerinde bir değişim Uyarana karşı SaO ₂ %75 veya daha altında - yavaş ↑ (2 dakikadan uzun sürede) Ventilatör ile senkronizasyon (uyum) yokluğu / ventilatörle mücadele ediyor

yapılmıştır. Akut ağrıda fizyolojik belirteçlerde artış ile ağlama, vücut hareketlerinde, yüzde ifade değişikliği gibi davranışsal değişiklikler gelişir. Ağrı yerleştiği ya da uzadığı zaman normal davranış ve fizyolojik cevaplar baskılanır. Eğer vücut hareketi varsa pasifleşir, yüz ifadesiz hal alır, kalp hızı ve kan basıncı istirahat düzeylerinin dahi altına inebilir. Sinüs aritmisi gibi fizyolojik variabilite ortadan kalkar. Bu nedenle yenidoğanlarda kullanılacak skalalar ağrı uzadığı zaman oluşacak cevap değişikliklerine duyarlı olmalıdır. Uzamış ya da tekrarlayan ağrı daha sonra ağrılı uyarılara cevabı arttırır (hiperaljezi) ve hatta daha sonraki ağrısız dokunmalara dahi yanıt (*allodynia*) oluşturur.

Yenidoğan bebeklerde uzamış entübasyon ve ventilasyon, cerrahi operasyonlar, intravenöz sıvıların ektravazasyonu, nekrotizan enterokolit, osteomyelit ya da menenjit gibi kronik inflamasyona yol açan çeşitli durumlar uzamış ya da kronik ağrıya neden olabilir (Tablo 2).

Ağrı durumunun değerlendirilmesi rutin klinik uygulamaların bir parçası olmalıdır. Amerikan Pediatri Akademisi ve Kanada Pediatri Birliği'nin yenidoğan ağrı kontrol programı kapsamında hem belirli aralıklarla rutin olarak; hem de ağrılı girişimler öncesinde ve sonrasında değerlendirme yapılması önerilmektedir.

Yenidoğan Ağrı/Ajitasyon, Sedasyon Ölçeği (Neonatal Pain/Agitation and Sedation Scale (N-PASS), term, preterm tüm yenidoğanlarda kullanılmaktadır. Hem akut, hem de kronik ağrıyı ölçmekte kullanılabilen N-PASS'ın bir diğer avantajı mekanik ventilatör desteği alan bebeklerde de kullanılabilir olmasıdır. Alınan puanın 4 ve daha üstü olması yenidoğanın ağrısının olduğunu gösterir ve müdahale gerektirir. 30 gebelik haftasından küçük bebeklerde +1 puan/düzeltilmiş yaş eklenir.

Türk Neonatoloji Derneği tarafından hazırlanan “yenidoğan döneminde ağrı ve tedavisi rehberi”nde ülkemiz koşullarında N-PASS ölçeğinin kullanılması önerilmektedir.

Prematüre Bebek Ağrı Profili (Premature Infant Pain Profile - PIPP) (Tablo 4)

Preterm bebeklerde (28–36 haftalık) ağrının doğru bir şekilde belirlenmesi, davranışsal durum ve hastalığın derecesi gibi ağrıya yanıtı etkileyen faktörlerin değerlendirilmesini gerektirir. PIPP bu amaçla geliştirilmiştir ve prematüre bebeklerde ameliyat sonrası ağrıyı değerlendirir. Ölçekten 0-21 arası puan alınır. 0-6 arasındaki puan hafif ağrıyı, 7-12 arasındaki puan orta şiddette ağrıyı, 13-21 arasındaki puan şiddetli ağrıyı gösterir.

inhibitörleri (PPI), H_2 reseptör antagonistleri (H_2RA) ile tedavi edilen idiyopatik ülserlerin yinelenme olasılığı vardır. *Sekonder ülserler* aspirin ve NSAİD grubu ilaç kullanımı sonrası gelişir. Bu tür ilaçlar lokal irritasyon ve mukozal hasara neden olmalarının yanı sıra prostoglandin ve siklooksijenaz yapımını baskılayarak ülser gelişmesine katkıda bulunurlar. Mukozal direncin azalmasına bağlı sekonder ülser genellikle mide yerleşimlidir. Belirgin fizyolojik stres yaratan ağır hastalıkların ilk bir-iki günü içinde ortaya çıkan stres ülserleri, yoğun bakım gerektiren yenidoğan ve çocukların %25'inde kanama ile semptom verir. Bu grup hastalarda gastrik mukozadaki erozyonlar ağır ve inatçı kanamaya neden olabilir. Asit baskılayıcı ilaçların tedavi edici ve profilaktik amaçla kullanılması yararlıdır. Ağır cilt yanığı bulunan çocuklarda duodenal, antral ve fundik ülserler görülebilir ve *Curling* ülserleri olarak adlandırılır.

Tekrarlayan mide ülserlerine neden olan *Zollinger-Ellison sendromu* gastrinoma ve nöroendokrin tümörlere bağlı gastrik hipersekresyon sonucu oluşur. Açlık durumunda serum gastrin düzeyi yüksektir. Multipl endokrin neoplazi (MEN) de Zollinger-Ellison sendromuna neden olabilir. Asit sekresyonunun baskılanması ve ülser tedavisi için proton pompa inhibitörleri (PPI) kullanılır.

Gastrit ve peptik hastalık düşünülen bir hastanın değerlendirilmesinde, öykü ve fizik muayene bulgularına göre gereken hastalarda, dışkı testleri (parazit incelemesi, gizli kan testi, *H.pilori* spesifik antijen testi), tam kan sayımı, serum demir, demir bağlama kapasitesi, ferritin düzeyi, koagülasyon testleri, sedimentasyon, C-reaktif protein, fibrinojen, IgE, otoimmünite göstergeleri (antinükleer antikor, anti-mitokondriyal antikor, liver-kidney

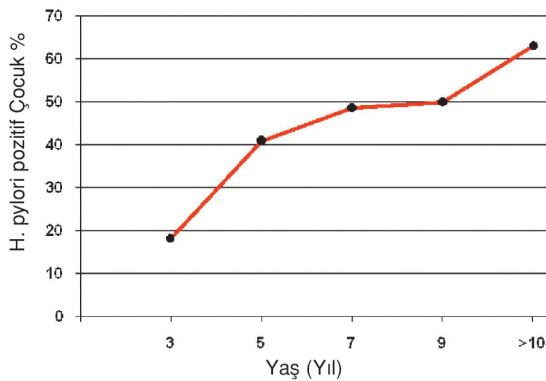
mikrozomal antikor, anti-nükleer sitoplazmik antikor), deamine gliadin peptid, antigliadin antikorlar, doku transglutaminazı, viral-parazitik nedenler ve *H.pilori* için serolojik testler, baryumlu özofagus-mide-duodenum grafisi, özofagogastroduodenoskopi ve histopatolojik inceleme, üre soluk testi yapılabilir.

İnsanlarda en sık rastlanan kronik enfeksiyon etkeni olan *H.pilori*, gastrit ve peptik ülser tanısı konulan tüm hastalarda araştırılmalıdır. Gelişmekte olan ülkelerde çocukluk çağında *H.pilori* ile karşılaşmakta ve yetişkinlerin hemen tümü kronik enfeksiyonu taşımaktadır (Şekil 1). Enfeksiyonun mide ve duodenal ülser, mide kanseri ve lenfomaya neden olduğu bilinmektedir (Şekil 2). Ülsersiz dispepsi olgularının %50, duodenal ülserli hastaların %95 ve mide ülserlilerin ise %70'inde *H.pilori* vardır.

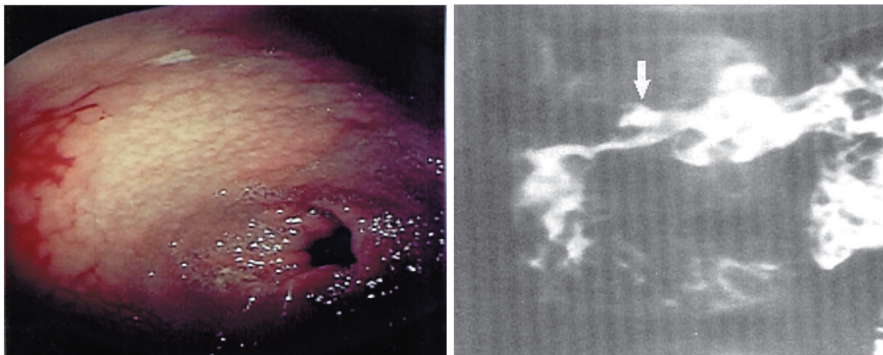
H.pilori, çocuklarda lenfosit ağırlıklı gastrit yapar ve antral nodülarite sıklıkla görülen bir bulgudur. CagA pozitif suşlarda gastrit şiddeti ve nodülarite rastlanma oranı artar. Çocuklarda midede, intestinal ve duodenumda gelişen gastrik metaplazi erişkinlere göre daha nadirdir. Duodenal ülser gelişiminden bakterinin doğrudan etkisinden çok, üreaz enzimi ile üreden amonyak üreterek gastrik pH'ı yükseltmesi sonucunda gastrin ve asit sekresyonunun artması sorumlu tutulmaktadır. *H.pilori*, bazıları tartışmalı olsa da, çok sayıda hastalık ve sağlık sorununa (mide ve duodenum ülseri, mide kanseri, mukoza ilişkili lenfoid doku (MALT) B-hücreli lenfoma, anemi, büyüme-gelişme bozukluğu, yineleyen karın ağrısı, gastrit, atopi, obezite) neden olmaktadır.

H.pilori enfeksiyonunun varlığı invaziv olmayan (üre soluk testi, seroloji, dışkıda *H.pilori* antijeni belirlenmesi) ve invaziv (endoskopi ve alınan doku örneklerinde histolojik inceleme, kültür, PCR, hızlı üreaz testi) yöntemlerle araştırılabilir. İnvaziv yöntemler daha güvenilirdir. Biyopsi örneğinin histolojik incelenmesiyle dokuda *H.pilori* gösterilebilir. Bakterinin üreaz enzimi üretme özelliğinden yararlanarak, duyarlılığı %90'lara varan, hızlı üreaz testi yapılabilir. İnvaziv olmayan testler arasında üre soluk testi son yıllarda önem kazanmıştır. Stabil izotoplar kullanılarak (C^{13}) solunum havasında yapılan ölçümler sayesinde *H.pilori* enfeksiyonunun varlığı gösterilebilir. Dışkıda antijen belirleme testinin duyarlılık ve özgüllüğü uygulandığı bölge ve merkeze göre değişkendir. Son yıllarda geliştirilen monoklonal dışkı testinin daha duyarlı olduğu bildirilmektedir. Serolojik testler çelişkili sonuçlar verebildiği için tarama amacı ile kullanılır, çocuklarda *H.pilori* enfeksiyonunun tanısı için kullanılmamalıdır.

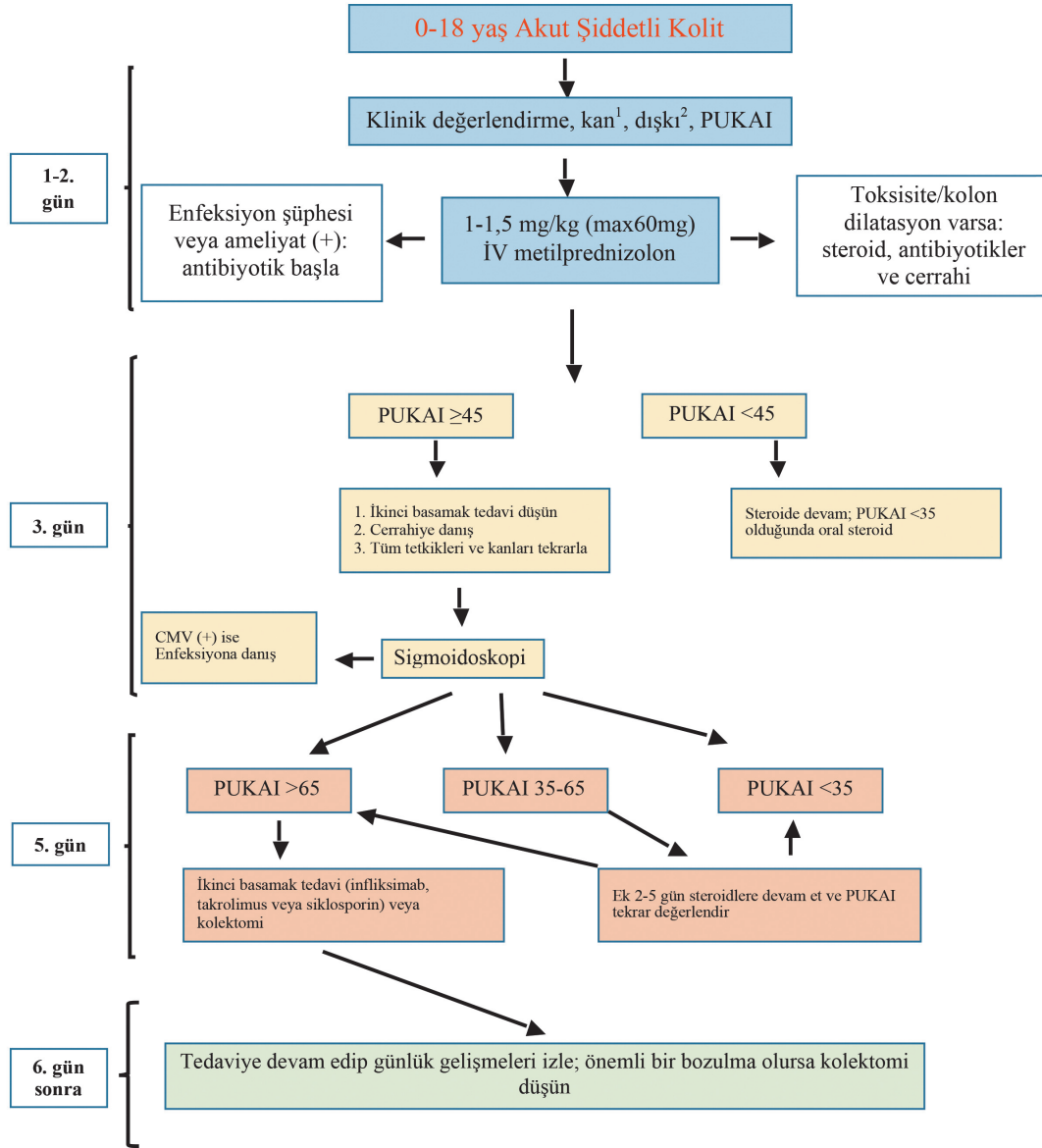
Gastrit ve peptik ülser tedavileri benzerdir. *H.pilori* pozitif ise eradikasyonu şarttır. *H.pilori* negatif olguların tedavisinde ise



Şekil 1 ♦ Sağlıklı Türk çocuklarında üre soluk testi ile belirlenen Helikobakter pilori sıklığı (Turk J Pediatr 2003).



Şekil 2 ♦ Sol: Antral yerleşimli ülser, kanama ve nodularite. Sağ: Baryumlu grafide bulbusta ülser.



Şekil 6 ♦ Akut Şiddetli Kolite yaklaşım.

¹Tam kan sayımı, elektrolitler, transaminazlar, albümin, CRP, ESR, kan kültürü (ateşli ise)

²Dışkı kültürü, dışkıda virüsler ve Clostridium difficile toksini

Diğer İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları

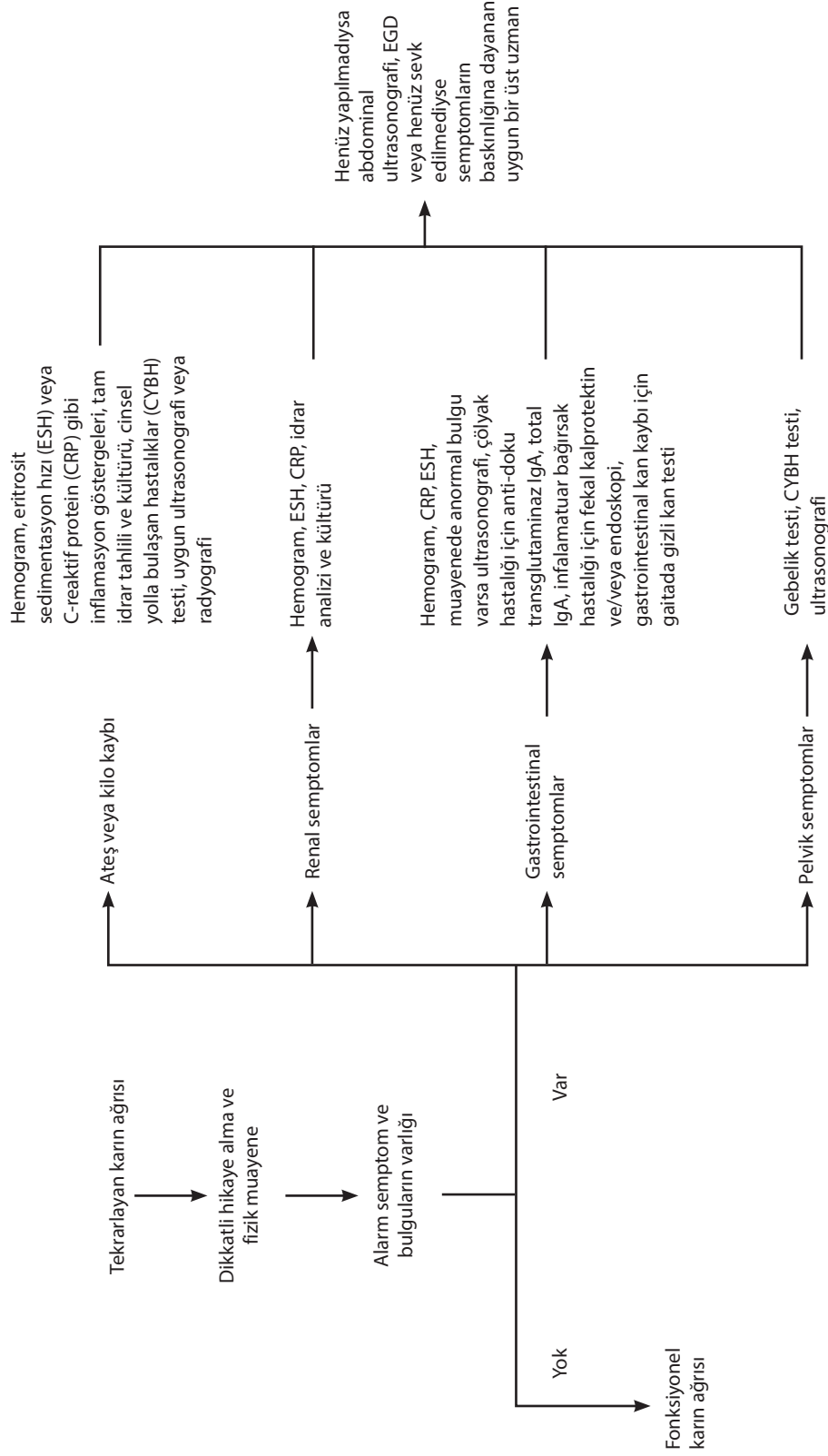
Hemolitik üremik sendrom'da, hastaların %90-100'ünde 1-2 hafta öncesinde gastrointestinal belirtiler (kanlı ishal, karın ağrısı, kusma) vardır. En sık *E.coli* O157:H7 ve nadiren pnömokokkal enfeksiyonlar öncelik eder. Oluşan iskemik değişiklikler kolon ve karaciğeri de etkiler. Böbrek belirtileri çıkmazdan önce hematokrezya, ishal ve karın ağrısı sonlansa da, kolit bir kaç ay daha devam eder. Endoskopik görünümü ÜK'ten ayırmak zor olabilir. Karaciğer enzimleri de 2-20 kat artmış olabilir.

Sistemik bir vaskülit olan *Henoch-Schönlein purpurası*nda karın ağrısı ve gastrointestinal kanama %60-90 oranında vardır. Karın ağrısı deri döküntülerinden önce görülebilir. Protein-kaybedici enteropati, hematokrezya, melena, hematemez, invajinasyon, pankreatiti, kolesistit ve perforasyon görülebilir. Endos-

kopide kolonda eritematöz ve ülseratif değişiklikler görülebilir. Kolonu tutabilecek bir diğer hastalık *Behçet sendromu*dur. İshal, kolik, kusma, kabızlık, perianal ülserasyon görülebilir. Endoskopide en sık ileo-çekal bölge tutulur ve derin ülser en sık görülmüştür.

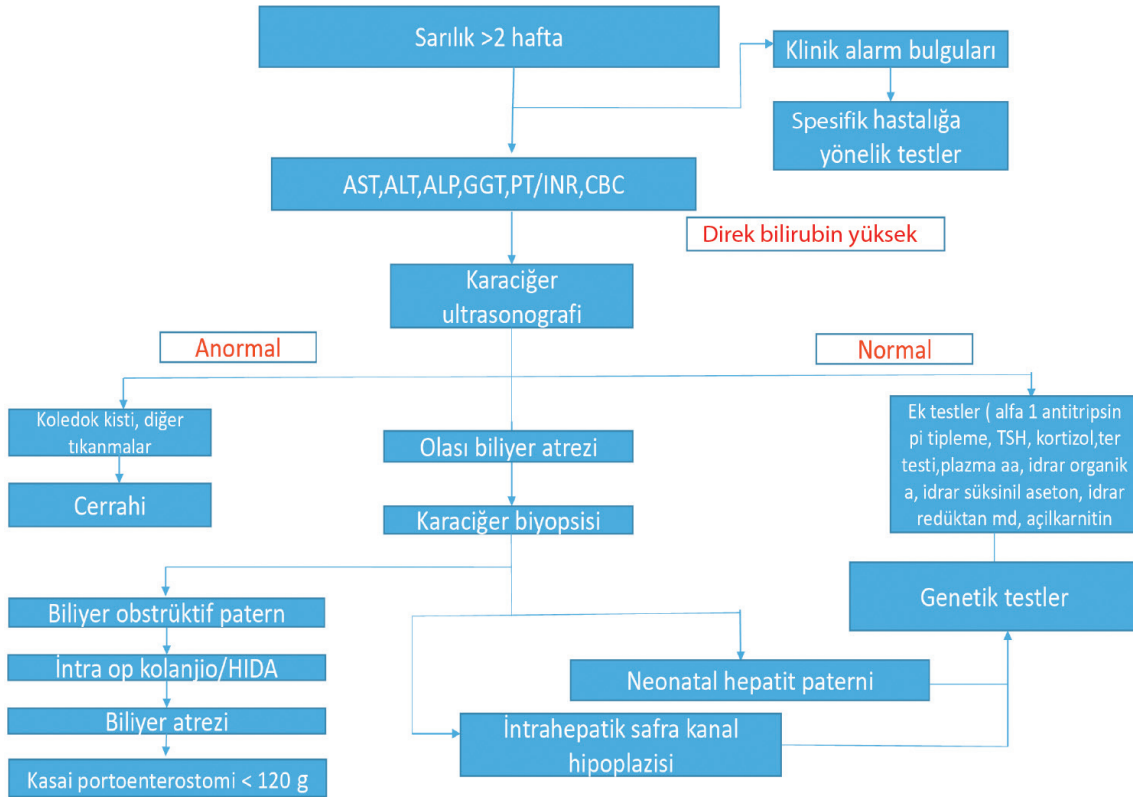
KAYNAKLAR

- Akobeng AK, Richmond K, Miller V, Thomas AG. Effect of exclusive enteral nutritional treatment on plasma antioxidant concentrations in childhood Crohn's disease. *Clinical Nutrition* 2007; 26:51-6.
- Aloi M, Birimberg-Schwartz L, Buderus S, et al. Treatment Options and Outcomes of Pediatric IBDU Compared with Other IBD Subtypes: A Retrospective Multicenter Study from the IBD Porto Group of ESPGHAN. *Inflamm Bowel Dis* 2016; 22:1378-83.



Şekil 7 ◆ Kronik karın ağrılı çocuklarda tanılacak yaklaşım.

Tablo 3 • Kolestazlı Bebeğe Yaklaşımında Algoritma



Tablo 4 • Yağda Eriyen Vitamin Destekleri

Vitamin	Hedef Serum Düzeyi	Önerilen Destek
Vitamin A (retinol)	19–77 µg/dL Retinol: RBP molar oran >0.8	5000 IU (25–50,000 IU/güne kadar çıkılabilir) ağızdan ya da aylık intramusküler 50,000 IU 1-2 ay arayla serum düzeyi izle
Vitamin D (25-hidroksi vitamin D)	>30 ng/mL	Serum 25(OH)D düzeyi 5–30 ng/mL: 1000–5000 IU/gün 3 ay süreyle Serum 25(OH)D düzeyi <5 ng/mL: 1000–8000 IU/gün 3 ay süreyle ya da Calcitriol 0.05–0.20 µg/kg /gün serum düzeyi 1–3 ay arayla izle
Vitamin E (α-tocopherol)	3.8–20.3 µg/mL Vitamin E: total serum lipid oranı>0.6 mg/g	Suda eriyen vitamin E: 1 unit/kg /gün serum düzeyi 1-2 ay arayla izle
Vitamin K (phytonadione)	INR ≤1.2	Oral: 2.5–5 mg ya da SK, IM, IV: 1–10 mg/doz INR düzelene kadar

Kaşıntı tedavisi: Deride biriken safra tuzları nedeniyle oluşan kaşıntı çok ciddi bir sorundur. *Kolestiramin* (1-4 g/gün, safra asitlerini bağırsakta bağlar, enterohepatik dolaşımı engeller), *UDCA* (10-30 mg/kg/gün, koleretik, antioksidan, immunomodülatör, antiapoptotik, mitokondriyal bütünlüğü koruyucu kanaliküler/bazolateral transporterların ekspresyonunu artırıcı), *fenobarbital* (3-10 mg/kg/gün, koleretik, mikrozomal enzim uyarıcı), *rifampisin* (5-10 mg/kg/gün, mikrozomal enzim uyarıcı, safra asitleri ile bağırsaktan emilim için yarışır) ayrıca *antihis-*

taminikler, *opiyat antagonistleri*, *ondansetron*, *steroid*, *propofol*, *karbamezapin* kullanılabilir. *Fototerapi*, *plazmaferes* çok dirençli olgularda uygulanabilir. Cerrahi tedavi olarak *parsiyel eksternal biliyer diversiyon* yapılabilir. Safra yollarının önce bağırsağa, sonra cilde ağızlaştırılmasıdır ve enterohepatik dolaşımı bozarak safra tuzu birikimini azaltır. Safra asidi kompozisyonunu değiştirerek kolestazi, siroza gidişi azaltır. Kaşıntıyı, biyokimyasal testleri, büyümeyi, Alagille sendromunda ayrıca ksantomları, hiperkolesterolemiyi düzeltir. Alagille, PFIC1, 2'de uygulanmak-

Klinik Özellikler

Wilson hastaları herhangi bir yaşta çok farklı klinik tablolarla başvurabilmektedir. Bakır birikimi doğumdan itibaren başlasa da 3-5 yaşına kadar nadiren klinik bulgular ortaya çıkmaktadır. Bakır çocukluk çağında sessizce birikmektedir. Bakır birikimi karaciğerin kapasitesini aştığında dolaşımda seruloplazmine bağlı olmayan serbest bakır olarak dolaşır ve merkezi sinir sistemi, kornea, böbrekler, diğer organ ve dokularda birikir. Bir çalışmada 10 yaşına kadar olguların %83'ünde karaciğer tutulumu, %17'sinde nöropsikiyatrik bulgular gözlenirken, 10-18 yaş arası %52'sinde karaciğer, %48'inde nöropsikiyatrik, 18 yaş üzeri ise %74 olguda nöropsikiyatrik belirtilerin baskın olduğu gösterilmiştir.

Bakırın korneada birikimi sonucu gözde Kayser-Fleischer (KF) halkası oluşmaktadır. Yeşilimsi kahverengi, descement membranın arka yüzünde korneanın periferinde görülmektedir. Şelatör tedavisi ile KF halkası 3-5 yılda gerilemekte, hatta kaybolmaktadır. Wilson hastalığı için patognomonik değildir. Uzun süreli kolestatik karaciğer hastalıklarında da (kronik hepatit, kronik intrahepatik ve neonatal kolestaz, kriptojenik siroz, primer biliyer siroz) görülebilmektedir. Wilson hastalığının diğer karakteristik ancak az görülen göz bulgusu "ayçiçeği katarakt"tır. Bakırın ön ve arka lens kapsülünde birikimi sonucu olmaktadır.

Karaciğer Tutulumu

Wilson hastalığında karaciğer hem bakır toksisitesinin hedef organı hem de biyokimyasal bozuklukların ana organıdır. Karaciğer hastalığı kliniği 3-5 yaş öncesi çok nadirdir. Wilson hastalığı ile ilişkili karaciğer tutulumları Tablo 12'de gösterilmiştir.

Nöropsikiyatrik Yakınmalar

Wilson hastalarının %40-45'inde nörolojik veya psikiyatrik bulgular hastalığın ilk işaretleri olabilir. Nörolojik başlangıcın 6 yaşından 72 yaşına kadar olabileceği gösterilmiştir. Nörolojik belirtiler genellikle motor, ekstrapiramidal ve serebellar işlev bozukluğu biçimindedir. Nörolojik bulgular genellikle yaşamın ikinci veya üçüncü on yılında ortaya çıkmaktadır (Tablo 13).

Diğer Organ Tutulumları

Wilson hastalığında böbrek, kalp, iskelet, cilt tutulumları, hematolojik ve endokrinolojik bozukluklar görülebilmektedir. Wilson hastalığında böbrek tutulumu bakır yoğunluğunun normalin

Tablo 12 • Wilson Hastalığı Karaciğer Tutulumunda Başvuru Yakınmaları

Akut hepatit
Akut karaciğer yetmezliği
Kronik hepatit
Steatohepatit
Portal hipertansiyon
Siroz
Belirtisiz serum transaminaz yüksekliği
Safra taşları
Hepatosellüler karsinoma

Tablo 13 • Wilson Hastalığı İle İlişkili Nörolojik ve Psikiyatrik Belirtiler

Nörolojik	Psikiyatrik
Tremor	Organik demans
Salya akması, dizartri	Nöroz, anksiyete, depresyon, obsesif kompulsif hastalıklar
Koordinasyon bozuklukları	Şizofreni
Distoni	Bipolar hastalıklar
Yazma zorlukları	Antisozyal davranışlar
Koreiform hareketler	Alkolizm
Ataksik yürüyüş	
Baş ağrısı	
Nöbetler	

100 kat üzerine çıktığında oluşmaktadır. Proksimal renal tubuler disfonksiyon, glomerül filtrasyon hızında ve böbrek plazma akımında azalma olur. Distal renal tübül asidoz böbrek taşı oluşumuna yatkınlık yaratmaktadır. Bir çalışmada böbrek taşı gelişme oranının %16 olduğu bildirilmiştir.

Wilson hastalığı farklı hematolojik tablolara yol açabilir. İntervasküler hemoliz sıkıdır ve olguların %15'inde oluşabilir. Nörolojik ve karaciğer tutulumundan bağımsız olduğundan direkt coombs negatif hemolitik anemisi olan tüm olgularda düşünülmelidir. Hemoliz karaciğerden bakırın ani ve hızlı salınımı sonrası eritrosit membran lipidlerinin antioksidan etkisinin yetersiz kalması sonucu oluşmaktadır.

Elektrokardiyografik değişiklikler Wilson hastalarının %34'ünde vardır. Sol ventrikül hipertrofisi, ST depresyonu, T dalgasında negatiflik, aritmiler görülebilmektedir.

Wilson hastalığında iskelet bozuklukları sık olmamakla birlikte ilk klinik bulgu olabilir. Kemikte deminerilizasyon en sık bulgudur ve nedeni renal tübuler disfonksiyona bağlı hiperkalsemi ve hiperfosfatüridir.

Cilt pigmentasyonu artabilir. Özellikle bacakların ön yüzünde melanin birikimi nedeni ile olabilmektedir. Ayrıca akantozis nigrikans oluşabilir. Tırnaklarda mavi lunula görülebilir.

Hormonal bozukluklar kronik karaciğer hastalığına ikincil olarak gelişebilir ve kadınlarda amenoreye, erkeklerde jinekoma mastiye yol açabilir.

Laboratuvar

Wilson hastalarında karaciğer testlerinin herhangi birinde anormallik saptanabileceği gibi tamamen normal olarak da bulunabilmektedir. Serum transaminaz değerleri hafif orta derecede yükselmiştir. Serum AST düzeyi serum ALT düzeyinden daha fazla yükselmiştir. Serum alkalen fosfataz değeri genellikle düşüktür. Akut karaciğer yetmezlikli bir olguda AST/ALT oranı >2.2 ve Alkalen fosfataz/Total bilirubin oranı <4 ise o olgunun Wilson hastası olma olasılığı çok yüksektir. Seruloplazmine bağlanmayan bakır (serbest bakır) genellikle tedavi edilmemiş olgularda yükselmiştir (>25 µg/dL; normali:<15µg/dL). Renal tübül kayıp nedeni ile serum fosfat ve ürik asit düşük olabilir. Serum seruloplazmin değeri 20mg/dL altındadır. Ancak Wilson

Tablo 19 • Alkolik Olmayan Yağlı Karaciğer Hastalığında İnvaziv Olmayan Göstergeler

Göstergeler	Tanısal testler
Karaciğer fibrozisi skorları	AST/ALT oranı APRI indeksi Fibrozis-4 indeksi NAFLD fibrozis skoru Pediatrik NAFLD fibrozis skoru
Biyokimyasal göstergeler	Sitokeratin 18 düzeyi Aminoterminal propeptit III prokollajen (PIIINP) Hyaluronik asit Solubl Fas ve Fas Ligand Plazma katepsin D Kan zonulin düzeyi Adipokinler Serum ürik asit Serum potasyum Proteomiks ve metabolomiks çalışmaları

Tedavi: Obezitenin ve yağlı karaciğer hastalığının anahtar tedavisi yaşam biçiminin düzenlenmesidir. Bunun için enerji alımının azaltılması ve egzersizle enerjinin kaybedilmesi gereklidir. Genel olarak öneriler alınan toplam enerjinin azaltılması, şekerli besinlerin çok sınırlı tüketilmesi, mutlaka kahvaltı edilmesi, ev dışında yenilen öğünlerin azaltılması, televizyon izleme süresinin günlük 2 saatin altına indirilmesi ve egzersiz yapılmasıdır. Kilo verilmesi karaciğer yağlanmasını azaltır ve biyokimyasal parametreleri düzeltir. Ailenin ve hastayı düzenli olarak izleyen birinci basamak hekimlerinin sürecin içinde olması tedavi başarısını bir miktar artırmakla beraber, bu tedavi

Tablo 20 • Obezite ve Yağlı Karaciğer Hastalığında Tedavi Seçenekleri

Genel Yaklaşım	Yöntemler
Yaşam biçimi değişiklikleri	Diyet Egzersiz
Diyet destekleri	E vitamini / D vitamini Probiyotikler Çoklu doymamış yağ asitleri Kolin
İlaç tedavileri	Obezite tedavisi için (12 yaşın üzerinde) • Orlistat • Sibutramin Dislipidemi için • Ezetimib • Statinler İnsülin direnci için • İnsülin sensitize edici ajanlar • Sisteamin • Antioksidanlar • Obetikolik asit • Pentoksifilin • Büyüme hormonu
Cerrahi tedavi (obezite komplikasyonlarının varlığında ve belirli endikasyonlarda)	Gastrik by-pass İntragastrik balonlar Gastrik bantlama Laparoskopik sleeve gastrektomi

biçimi hem yetişkinlerde hem de çocuklarda uyum sorunları nedeniyle genel olarak başarısızdır. Bu nedenle tüm dünyada obezite ve yağlı karaciğer hastalığının patogeneziyle ilgili yapılan çalışmalara dayanarak hastalar için en uygun ve etkili bazı tedavi seçenekleri geliştirilmeye çalışılmaktadır (Tablo 20). Çocuklarda omega 3 yağ asidi kullanımının yağlanmayı ve transaminaz düzeylerini azalttığı gösterilmiştir. Benzer şekilde E ve D vitamin kullanımı da bazı çalışmalarda yağlanma üzerine etkili bulunmuştur. Randomize kontrollü çalışmalarda metforminin karaciğer histolojisi ve transaminaz değerleri üzerinde etkisi saptanmamıştır. Kolin kullanımı ve probiyotiklerin tek başına karaciğer yağlanması üzerine etkisini gösteren net bir klinik çalışma yoktur. Sayılan hiçbir tedavi yöntemi kesin olarak ve kalıcı bir biçimde obezite ve NAFLD'yi tedavi edememektedir. Bu hastalıkta en etkili tedavi yöntemi korunmaktır. Bu nedenle, çocukluk döneminde toplum sağlığı sorunu olmayı başlatan obezitenin önlenmesi, yağlı karaciğer hastalığının da önlenmesini sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

- Adams LA, Lindor KD, Angulo P. The prevalence of autoantibodies and autoimmune hepatitis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1316-20.
- Ali Khan R, Kapur P, Jain A, Farah F, Bhandari U. Effect of orlistat on periostin, adiponectin, inflammatory markers and ultrasound grades of fatty liver in obese NAFLD patients. *Ther Clin Risk Manag* 2017;13:139-49.
- Arslan N, Buyukgebiz B, Öztürk Y, Çakmakçı H. Fatty liver in obese children: prevalence and correlation with anthropometric measurements and hyperlipidemia. *Turk J Pediatr* 2005;47:23-7.
- Arslan N, Esen I, Demircioglu F, Yilmaz S, Unuvar T, Bober E. The changing face of celiac disease: a girl with obesity and celiac disease. *J Paediatr Child Health* 2009;45:317-8.
- Arslan N. Obesity, fatty liver disease and intestinal microbiota. *World J Gastroenterol* 2014;20:16452-63.
- Barlow SE., Expert Committee. Expert committee recommendations regarding the prevention, assessment, and treatment of child and adolescent overweight and obesity: summary report. *Pediatrics* 2007;120 Suppl 4: S164-S192.
- Chen LH, Wang YF, Xu QH, Chen SS. Omega-3 fatty acids as a treatment for non-alcoholic fatty liver disease in children: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Nutr* 2018; 37: 516-21.
- Chung GE, Kim D, Kwak MS, et al. The serum vitamin D level is inversely correlated with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Mol Hepatol* 2016;22:146-51.
- Clemente MG, Mandato C, Poeta M, Vajro P. Pediatric non-alcoholic fatty liver disease: Recent solutions, unresolved issues, and future research directions. *World J Gastroenterol* 2016;22:8078-93.
- Dezsofi A, Baumann U, Dhawan A, et al. Liver biopsy in children: position paper of the ESPGHAN Hepatology Committee. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015, 60: 408-420.
- González-Ruiz K, Ramírez-Vélez R, Correa-Bautista JE, Peterson MD, García-Hermoso A. The effects of exercise on abdominal fat and liver enzymes in pediatric obesity: a systematic review and meta-analysis. *Child Obes* 2017; 13: 272-82.
- Klusek-Oksiuta M, Bialokoz-Kalinowska I, Tarasów E, Wojtkowska M, Werpachowska I, Lebensztejn DM. Chemerin as a novel noninvasive serum marker of intrahepatic lipid content in obese children. *Ital J Pediatr* 2014;40:84.

Tablo 1 • Erkek ve Kız Çocuklarda ARM Sınıflandırılması

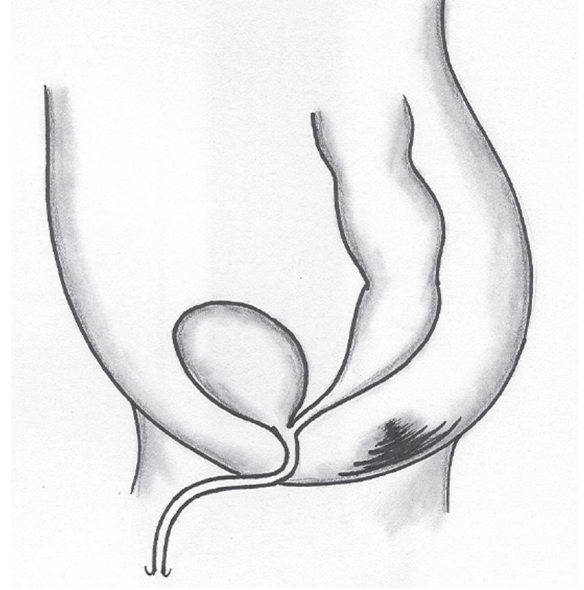
ARM Sınıflandırması	
Erkek	Kız
Perineal fistül	Perineal fistül
Rektoüretal fistül	Rektovestibüler fistül
1) Bulber	Persistan kloaka
2) Prostatik	1) Ortak kanal <3cm
Rektovezikal fistül	2) Ortak kanal >3cm
Fistülsüz kapalı anüs	Fistülsüz kapalı anüs
Rektal atrezi	Rektal atrezi
Kompleks defektler	Kompleks defektler

Sınıflandırma

ARM'lar küçük lezyonlardan çok karmaşık anomalilere kadar değişen bir hastalık yelpazesi olarak görülür. Kız ve erkekler için ortak özellikte olan tipleri mevcut olmakla beraber her 2 cinsteki anatomik farklanma nedeni ile farklı fistülizasyon alanları ve dolayısıyla kız ve erkekler için ayrı sınıflandırmaları mevcuttur (Tablo 1).

Sadece Erkeklerde Görülen ARM Tipleri

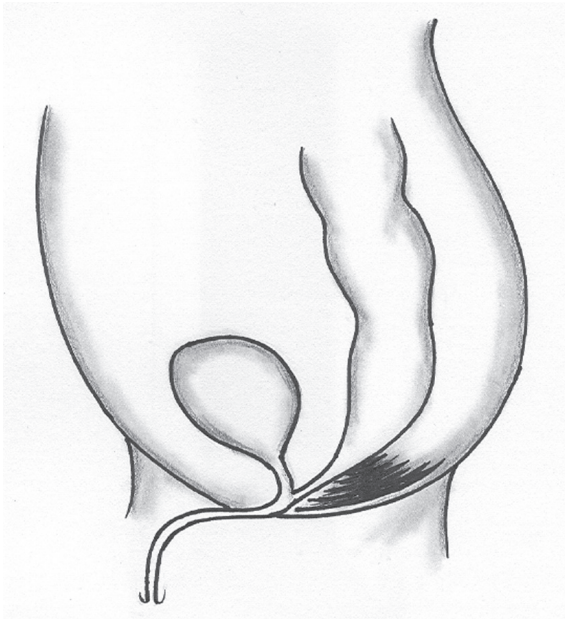
Rektoüretal Fistül: Erkeklerde en sık görülen tiptir. Bağırsağın son kısmı üretraya fistülizedir (Şekil 3). Bu fistülizasyon üretral bulbus düzeyinde ise rektoüretal bulber fistül, prostat seviyesinde ise rektoüretal prostatik fistül olarak adlandırılır. Bu hastalarda bağırsağın son kısmı, lateralde ve posteriorda levator kas grubu ile sarılı biçimdedir ancak üriner sisteme olan fistülizasyonun düzeyi yukarı çıktıkça bu kas grubunun kasılması zayıflar, sakral sorunlar tabloya eklenir. Bunun sonucu olarak da düzeltici cerrahi yapılsa bile dışkının kontrolü ile ilgili sorunlar ortaya çıkar. Bu hastalarda gastrointestinal içeriğin fistül yoluyla üriner



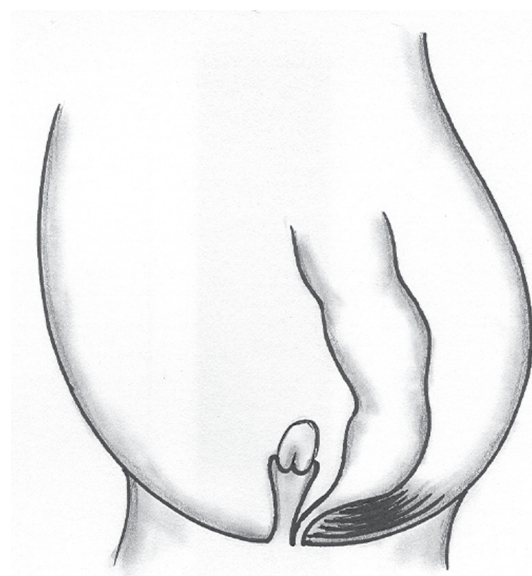
Şekil 4 ♦ Rektovezikal fistül.

sisteme bulaşı ve dolayısıyla idrar yolu enfeksiyonu riski mevcuttur. Ayrıca idrarın fistül yoluyla distal kolona geçerek emilimi ve dolayısıyla "hiperkloremik metabolik asidoz" riski de vardır.

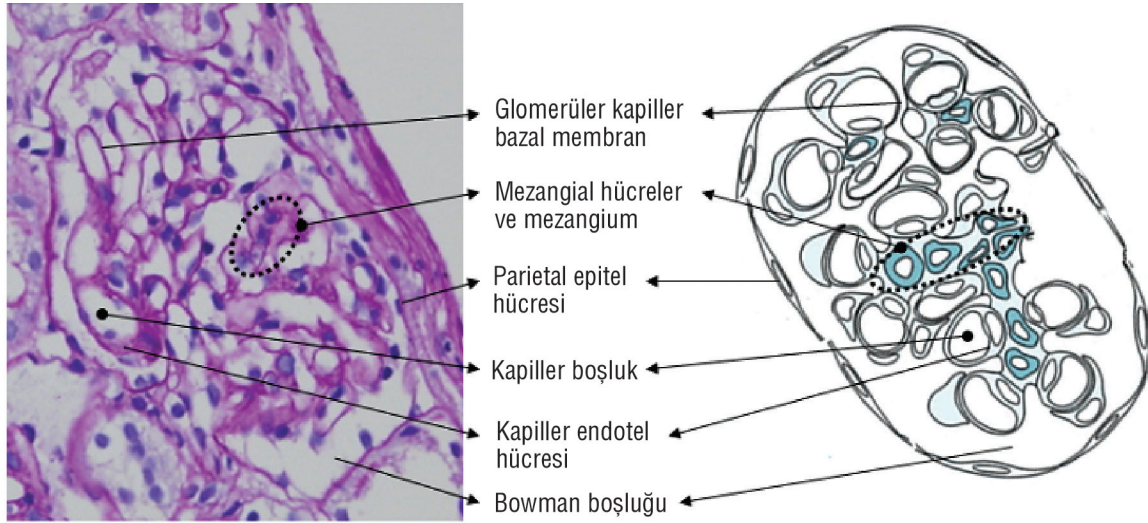
Rektovezikal Fistül: %10 sıklıkta görülen tipidir. Bu hastalarda bağırsağın son kısmı fistül aracılığı ile mesane boynuna açılır (Şekil 4). Bu fistülün boyutu rektoüretal fistüllere göre daha geniş olduğundan hem idrar yolu enfeksiyonu hem de asidoz bu ARM tipinde daha sık olarak görülür. Bu hastalarda levator kas grubu, çizgili kas kompleksi, eksternal anal sfinkter gelişimi ileri düzeyde zayıf olduğundan ayrıca pelvis gelişimi de yetersiz olduğundan düzeltici cerrahi sonrası bağırsak kontrolü çok zayıftır. Ayrıca ileri dönemde bu hastalarda işeme işlevleri ile ilgili sıkıntılar görülebilmektedir.



Şekil 3 ♦ Rektoüretal fistül.



Şekil 5 ♦ Rektovestibüler fistül.

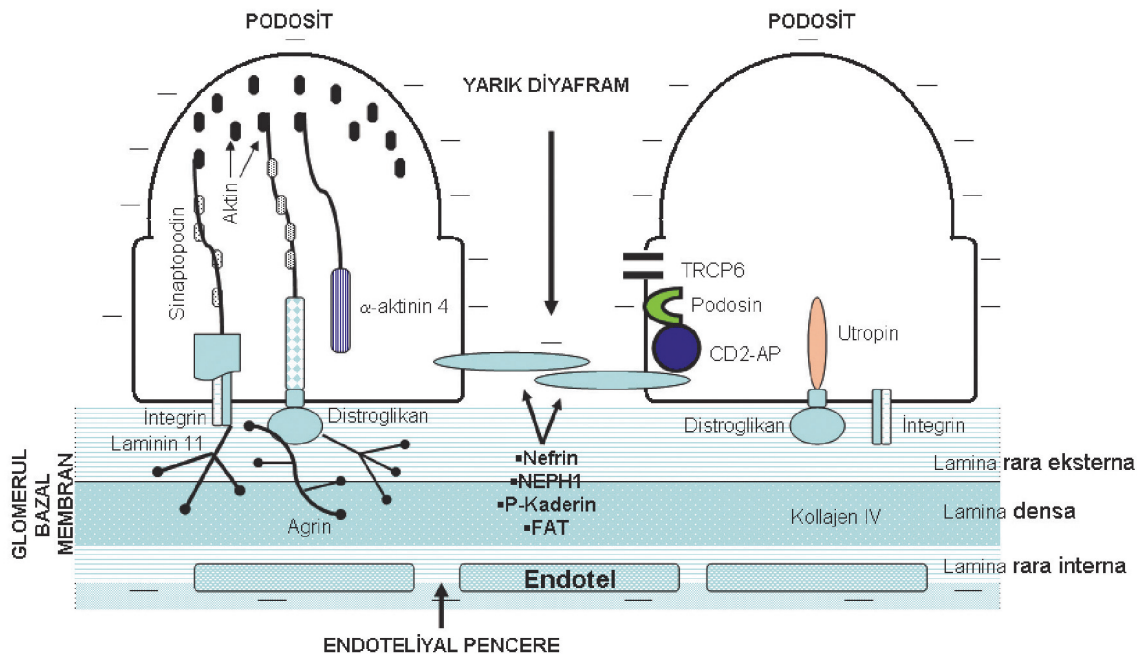


Şekil 2 ♦ Normal bir glomerülün ışık mikroskopik ve şematik görüntüsü.

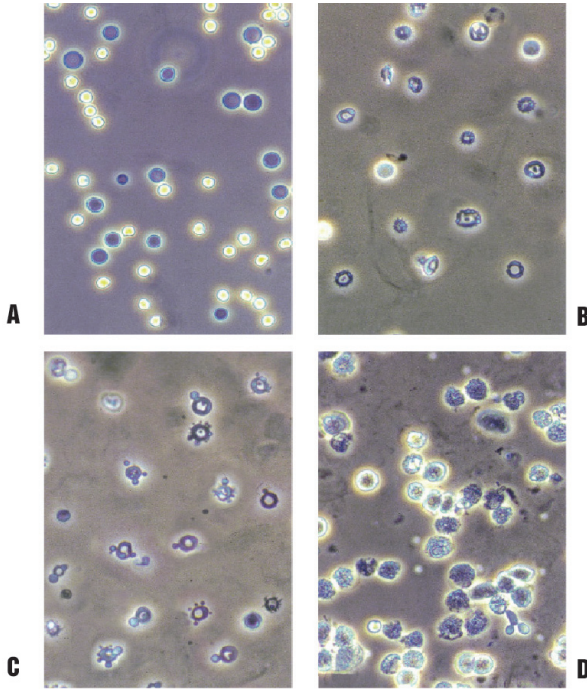
karşıya gelen ayaklı çıkıntı olarak sonlanan hücresel uzantıları oluştururlar. Komşu podosit ayaklı çıkıntıları yan yana gelerek filtrasyon yarığını oluştururken ekstrasellüler köprülenerek yarık diyaframı oluştururlar. Siyaloglikoproteinlerin (podokaliksin ve podoendin) bulunmasına bağlı olarak podositlerin lümene bakan kısımları ve yarık diyafram negatif yüklüdür. Podositin lümenal olmayan yüzü integrinlerle bir yandan sitoplazmik fokal adezyon proteinleri olan vinkulin, paksillin ve taline diğer yandan glomerül bazal membrandaki tip IV kollajen zincirlerine bağlanır, distroglikanlarla sitoplazmik proteinlerden utropin glomerüler bazal membranında agrin ve laminin ile bağlanır. Podositte iyi gelişmiş iskelet yapısı bu kompleks şeklin oluşmasından sorumludur. Mikrotübüller ve desmin, vimentin gibi flamanlar birincil yapılarıdır. α -aktinin 4 ve sinaptopodin podosit spesifik mikroflamanların bağlanmasını sağlar. Filtrasyon yarığı filtras-

yon sıvısının geçtiği yerlerdir. Genişliği 30-40 nm olup yarık diyafram ile köprülenmiştir. Bu protein yapı 14 nm² genişliğinde porları olan fermuar benzeri yapıdadır. Bu yapıyı oluşturan nefrin, p-kaderin, FAT1, NEPH1-3 ve podosin gibi proteinler aktin iskelet ile bağlantıdadırlar. Nonspesifik katyon kanallarından TRCP6 podosin ve nefrin ile birliktedir. Bu proteinler birbirleri ile ilişki içindedir ve bu ilişkiler tam olarak aydınlatılamamıştır. Filtrasyon bariyerinde en önemli yapı yarık diyaframdır.

Glomerüler bazal membran filtrasyon bariyerinin orta katını oluşturur. Glomerüler bazal membran elektron mikroskopik incelemedeki gibi üç tabakadan oluştuğu görülmektedir. Üç tabakayı podosit ve endotel tarafında olan iki lamina rara ve bunların arasındaki lamina densa oluşturmaktadır (Şekil 3). Glomerüler bazal membran birçok bileşeni olan hücre dışı matriksten oluşmaktadır. Glomerüler bazal membranın ana bileşenleri; tip



Şekil 3 ♦ Glomerüler filtrasyon bariyerinin şematik görünümü.



Şekil 1 ♦ İdrar sedimentinde hücrelerin görünümü (A) izomorfik eritrositler (koyu renkli hücreler hemoglobin içeriğini kaybetmiş eritrositlerdir) (B) çeşitli dismorfik eritrositler (C) idrarda akantositler (D) lobulasyon gösteren granüler sitoplazmaya sahip nötrofiller (faz-kontrast mikroskopi, 400×). (Alındığı yer: Fogazzi GB: Urinalysis and microscopy. In: Davison AM, Cameron JS, Grünfeld JP, Ponticelli C, Ritz E, Winearls CG and van Ypersele C (Eds) Oxford Textbook of Clinical Nephrology, 3rd Edition, Oxford University Press, 2005.)

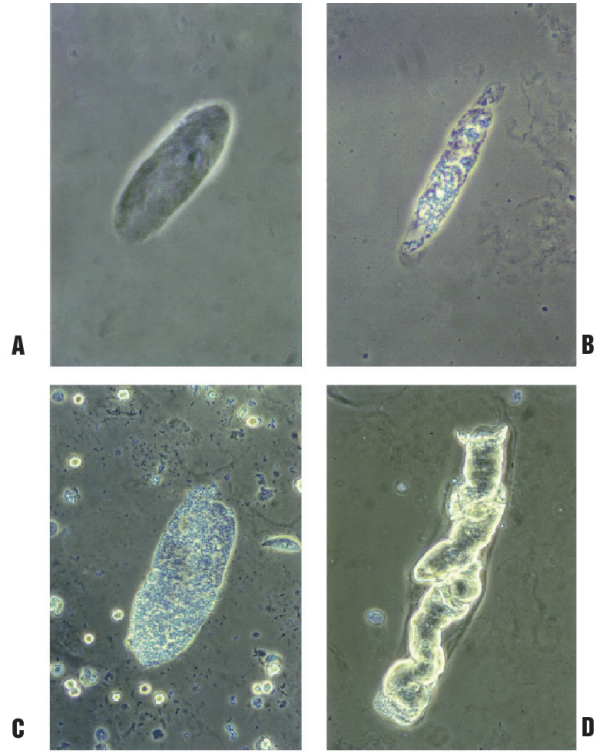
rilir: (a) hücreler (lökosit, eritrosit, epitel hücreleri, bakteri ve mantar hücreleri) (b) silendirler (hiyalen, granüler, eritrosit, lökosit, yağ ve tubuler hücre silendirleri) (c) kristaller (ürik asit, sistin, kalsiyum oksalat, kalsiyum fosfat, amorf ürat, amonyum ürat, lösin, tirozin, magnezyum fosfat vs).

Lökositler

Lökositlerin asit ve alkali idrardaki görünimleri farklıdır. Asit veya hafif alkali idrarda granüllü bir sitoplazma ve renksiz belirgin çekirdekli yuvarlak hücreler şeklinde görülürler (Şekil 1). Alkali idrarda ise şişmiş sınırları kaybolmuş sitoplazma ve belirgin olmayan bir çekirdeğe sahiptir. Her mikroskop sahasında >5 lökosit saptanması “piyüri” olarak tanımlanır. Piyuri varlığı İYE açısından nitrit ve LE pozitifliği kadar özgül bir belirteç değildir, mutlaka idrar kültürü yapılmalıdır. Dehidratasyon, ateş, renal tüberküloz, vajinit, meatal irritasyon, interstisyel nefrit, glomerulonefritler ve diğer pelvik ya da pelvis dışı inflamatuvar (appendisit vs) durumlarda “steril piyüri” görülebilir.

Eritrositler

Lökositlere oranla daha küçük hücrelerdir, ortamın ozmotik basıncına ve pH'sına göre değişikliklere uğrarlar. Hipotonik idrarda eritrositler rengini kaybeder, şişer, renksiz ve zor ayırt edilen yuvarlak gölgeler (eritrosit gölgeleri) oluşur. Eritrosit gölgelerinde çift çeper saptanamaz. Hipertonik idrarda ise büzüşür ve orak şeklini alırlar. Her mikroskop sahasında >5 eritrosit varlığı



Şekil 2 ♦ İdrar sedimentinde silendirlerin görünümü (A) hiyalin silendir (B) hiyalin-eritrosit silendiri (C) granule silendir (D) yağ silendiri (faz-kontrast mikroskopi, 400×). (Alındığı yer: Fogazzi GB: Urinalysis and microscopy. In: Davison AM, Cameron JS, Grünfeld JP, Ponticelli C, Ritz E, Winearls CG and van Ypersele C (Eds) Oxford Textbook of Clinical Nephrology, 3rd Edition, Oxford University Press, 2005.)

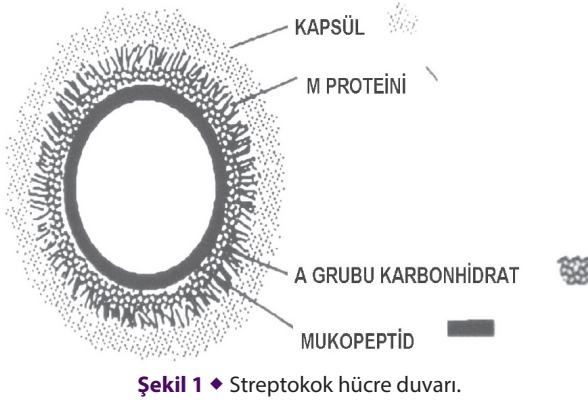
“mikroskopik hematüri” olarak tanımlanır. İdrar sedimentinde eritrositlerin değerlendirilmesi dipstik test ile saptanan kan pozitifliğini doğrulamanın yanı sıra, hematüri etiyojisi açısından da önem taşır. Dismorfik eritrositler glomerul kaynaklı nedenleri, normal morfolojideki eritrositler ise alt üriner sisteme ait hematüri nedenlerini düşündürür (Şekil 1) (bkz. hematüri).

Epitel Hücreleri

Renal tubuluslardan kaynaklanan büyük hücrelerdir. Normal koşullarda az sayıda görülebilirler. “Yassı epitel hücreleri” küçük çekirdekli, poligonal, yassı ve büyük hücrelerdir. Vajina, vulva, üretra epiteli kaynaklı olabilirler. İdrar yolları “epitel hücreleri” mesane, üreter ve böbrek pelvisi epitel hücrelerini birbirinden ayırt etmek mümkün değildir. “Tubuler epitel hücreleri” lökositlere göre daha büyük, damla şeklinde çekirdekleri olan yuvarlak veya poligonal hücrelerdir. Renal tubuler hasar (akut tübüler nekroz) varlığında çok sayıda görülebilirler.

Bakteri ve Mantar Hücreleri

Normal idrarda bakteri bulunmaz. Sedimentte canlı bakteri kolaylıkla ayırt edilebilir. Mantar hücreleri düz, renksiz, ışıltı fazla kıran, oval veya yuvarlaktır. Genellikle zincir şeklinde birbirine bağlanmış olarak görülürler. Büyük hücrelerin yanında tomurcuk halinde yapıştırlar. İdrarda görülebilen kandidalar eritrositlere benzer, ancak bikonkav görülmez, yeşilimsi küreler şeklindedir.



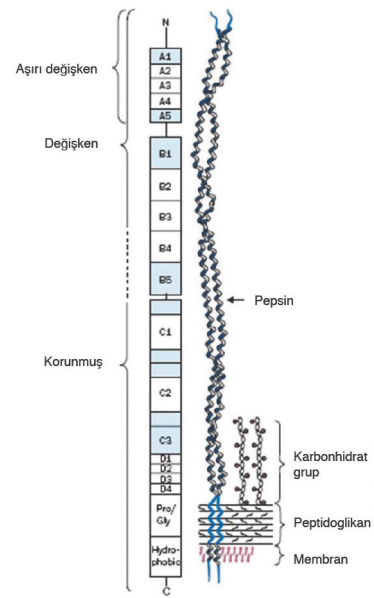
Şekil 1 ♦ Streptokok hücre duvarı.

bunlar hücre duvarını oluşturan karbonhidrat antijenleri mukopeptidler; hücre yüzeyinden kapsüle yapışan M proteinleri (antijenler)dir. Virulans faktörlerine sahip M proteinleri ve kapsül, streptokokları fagositozdan korur (antifagositik etki) (Şekil 1).

M Protein-M Benzeri Proteinler

Streptokokların hücre yüzeyini oluşturan karbonhidrat antijenlerine göre A'dan O'ya kadar gruplandırılır. Streptokokların A, C, G grubunun M proteinlerinde 80 tip tanımlanmıştır, emm geni tarafından kodlanan M proteinleri 2 polipeptid zincirinden oluşan 4 farklı bölge içerir (A-D). A bölgesi N terminal ucunda yer alan değişken (variable) yapıdır oluşan antikorlarla tip spesifik korunma sağlar. B ve D sabit yapılar olup kompleman regülasyon proteinleri (Faktör H) bağlayabilir ve humoral immuniteden bakteriyi korur. M proteinleri bakteriyi PNL'nin fagositozundan da korur (Şekil 2). M proteinleri C bölgesine karşı oluşan antikorlara verdikleri yanıtı göre 2 gruba ayrılır. Grup I M proteinleri bu antikorlar ile reaksiyona girer (opasite faktör negatiftir) bu grupta tip spesifik lipoprotein lipaz yoktur. Romatizmal ateş yapan suşlar bu gruba girer. Grup II M proteinleri ise opasite faktör pozitif olan (tip spesifik lipoprotein lipaz yaparak serumda opasite yapan) anti-C antikorlar ile reaksiyona girmez, p-yodermi ve akut nefrit yapan suşlar bu gruptadır, APSGN'ye yol açan streptokok suşları diğerlerinden farklı olup; bazı M protein tipleri nefritojeniktir bunlar; M2,42,49,57,60 p-yodermi, deri enfeksiyonları ile birliktelik gösterir M1,4,12,25 ise boğaz enfeksiyonuna yol açar. Piyodermi veya deri enfeksiyonu yapanlar tip spesifik lipoprotein lipaza sahiptir ancak C bölgesine karşı oluşan antikorlar ile reaksiyon vermezler. APSGN'de M proteinleri geniş olarak araştırılmıştır. M proteinin M12 tipine bağlı APSGN'de C terminal uca karşı oluşan IgG titrasyonu artmıştır. IgG'nin Fc bölgesi streptokokların M protein veya M protein benzeri proteinlere bağlanır ve IgG ve C3'ün yaptığı immun-kompleks böbrekte depolanır.

Ayrıca antiglomeruler antikorlar; streptokok M12 protein ile reaksiyona girebilir. M proteinleri glomeruler bazal nembran antijenleri ile karşılıklı reaksiyona girerek renal zedelenmeye yol açmaktadır. Streptokokların solubl fraksiyonları ile glomerul bazal nembran yapısal benzerliği olduğu gösterilerek karşılıklı etkileşimin renal zararlanmaya neden olduğu bildirilmektedir (moleküler benzerlik). Son yıllarda yapılan çalışmalarda karşılıklı etkileşen antijenlerle hastalık oluşturulmadığı belirtilmektedir.



Şekil 2 ♦ M protein yapısı.

Streptokoksik Neurominidaz

Bazı streptokoklarda bulunan neurominidaz IgG'den sialik asidin ayrılmasını sağlayarak antijenik IgG haline gelir ve antiIgG yanıtına neden olur ve glomerulde depolanarak zararlanma yapabilir. Ayrıca, C ve G grubu streptokokların duvarında bulunan reseptörlerin IgG'nin Fc parçası ile birleşebilir. Anti IgG aktivitesine neden olan streptokoklar, Ig'de bulunan reseptörlerle birleşip IgG'nin ve immunkomplekslerin glomerulde depolanmasına neden olur (Anti-İmmünglobulin reaksiyonları-Otoimmün reaksiyonlar).

Streptokinaz

Streptokoktan salgılanan bir proteindir; ve plazminojeni plazmine dönüştürme yeteneğindedir. Streptokinaz normal glomerul yapılarına bağlanır, plazmin kompleman sistemini aktive ederek C3 depolanmasına ve koagülasyon sisteminin uyarılması ile immün depolanmaya yol açar. Streptokinaz allellerinin nefritojenik olduğu kadar nonnefritojenik suşlarda da bulunması nedeni ile streptokinaz APSGN'nin nefritojenik antijenleri arasında sayılmamaktadır.

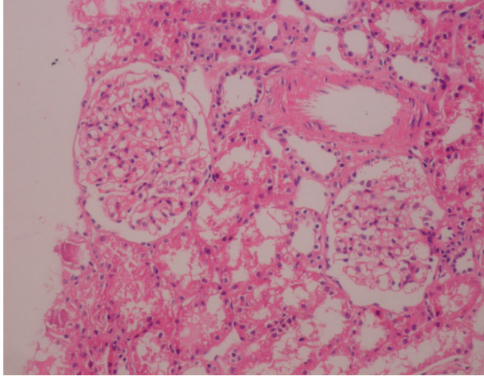
Streptokoklarda bulunan streptokoksik gliseralehid-3fosfat-dehidrogenaz (GAPDH) bir plazmin reseptörüdür ve plazmine bağlanıp aktive etmektedir.

Nefrit ile Birliktelik Gösteren Streptokoksik Plazmin Reseptörü (NAPIr)

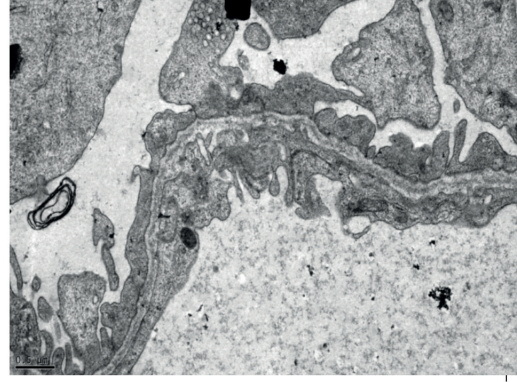
(NAPIr) nefritojenik streptokokların yüzeyinde bulunan bir proteindir. Solubl NAPIr glomerullere bağlanır ve plazmini aktive eder, ayrıca direkt olarak komplemanın alternatif yolağını aktive edebilir.

Streptokoksik Pirojenik Ekzotoksin B (SpeB) ve Prekürsörü (zSpeB)

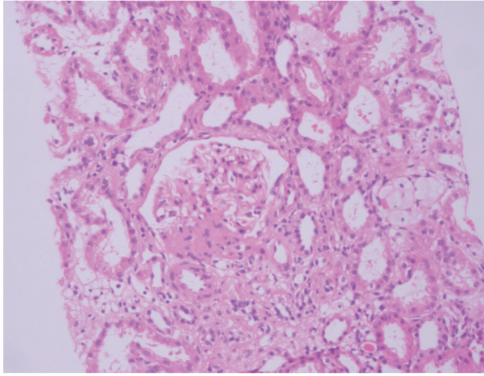
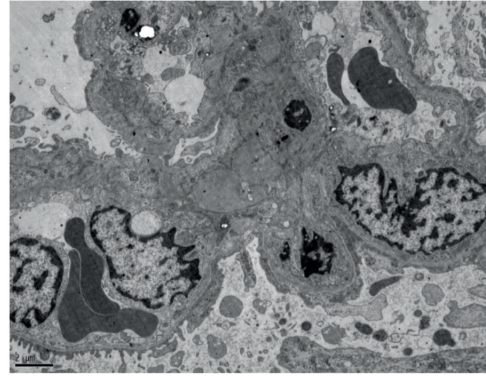
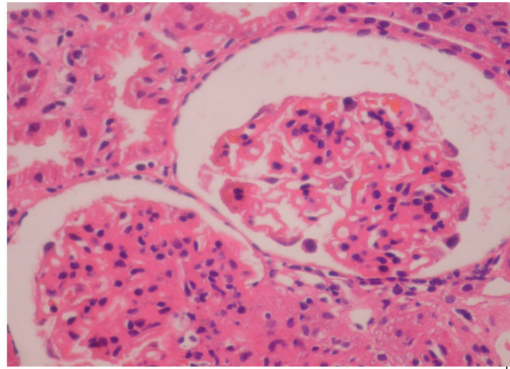
SpeB katyonik bir protein olup polianyonik GBM'na affinite gösterir. Katyonik proteine karşı oluşan AntiSpeB/zSpeB antikorlar



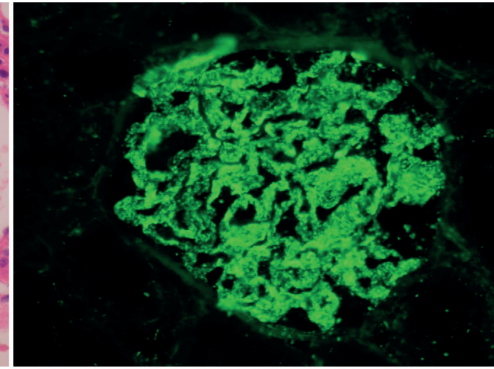
Minimal değişim hastalığı (ışık mikroskopi)



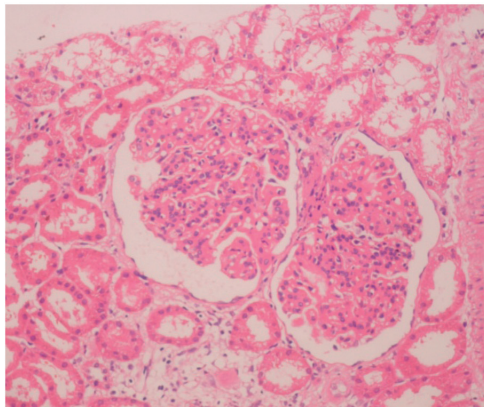
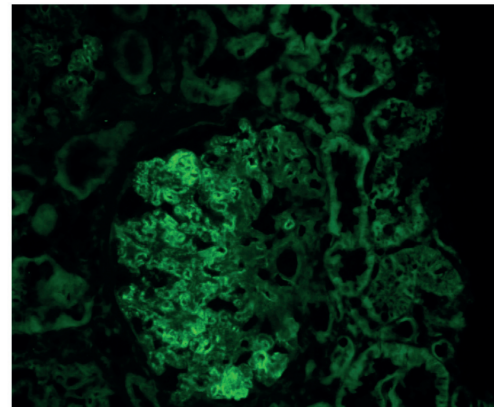
Minimal değişim hastalığı (elektron mikroskopi)

Fokal segmental glomerüloskleroz
(ışık mikroskopi)Fokal segmental glomerüloskleroz
(elektron mikroskopi)

Membranöz nefropati (ışık mikroskopi)



Membranöz nefropati (immün floresan, IgG)

Membranoproliferatif glomerülo nefrit
(ışık mikroskopi)Membranoproliferatif glomerülo nefrit
(immün floresan, C3)

Şekil 2 ♦ Böbrek biyopsisi görüntüleri.

12

Kalıtsal Glomerüler Hastalıklar

Bahar Büyükkaragöz

Kalıtsal glomerüler hastalıklar, klinik ve genetik özellikleri farklılıklar gösteren bir grup hastalıktır. Glomerüler bazal membran (GBM) hastalıkları ön planda hematüri ile prezente olurken, podosit hastalıkları proteinüriye neden olur. Bu bölümde GBM hastalıkları ele alınacaktır. Bu hastalıklar GBM'nin kendi yapısındaki ana proteinler olan Tip IV kollajen ve laminindeki anormallikler nedeniyle ya da farklı sistemik hastalıkların glomerüllerini etkilemesi sonucunda ortaya çıkmaktadır (Tablo 1).

TİP IV KOLLAJEN BOZUKLUKLARI

Tip IV kollajen, 6 α zincirinden ($\alpha 1$ - $\alpha 6$) oluşan bir proteindir. Tip IV kollajenin 6 farklı alfa zinciri 3 ayrı kromozom üzerinde 6 farklı gen tarafından kodlanır. Her bir α zincirini kodlayan gen (*COL4A1-COL4A6*), kodladığı zincir ile aynı numarayı taşır ($\alpha 1$ - $\alpha 6$). Tip IV kollajen α zincirlerinden oluşan üçlü heliks yapılar şeklinde sekrete edilir. İmmunohistokimyasal çalışmalar $\alpha 1\alpha 1\alpha 2$ zincirlerinin tüm bazal membranlarda bulunduğunu, $\alpha 3\alpha 4\alpha 5$ zincirlerinin ise GBM, Bowman kapsülü, distal ve toplayıcı tübüllerin bazal membranlarının yanı sıra oküler ve koklear bazal membranlarda da bulunduğunu göstermiştir. $\alpha 5\alpha 5\alpha 6$ zincirleri ise GBM'de bulunmazken, normal epidermal bazal membran yapısında yer alır.

ALPORT SENDROMU (AS)

GBM'nin temel komponenti olan Tip IV kollajen yapısındaki değişiklikler sonucu ortaya çıkan hematüri, sensorinöral işitme kaybı ve göz bulguları ile karakterize kalıtsal bir nefrittir. 1/50000 sıklıkta görüldüğü ve son dönem böbrek yetmezliği gelişen hastaların yaklaşık %3'ünü oluşturduğu bilinmektedir. AS genetik ve klinik olarak üç alt tipe ayrılır (Tablo 2).

X'e Bağlı Alport Sendromu (XBAS)

XBAS hastalığının en sık alt tipidir (yaklaşık %80). Bu hastalarda *COL4A5* genindeki mutasyonlar $\alpha 5$ (IV) kollajenin yer aldığı üçlü zincir yapısının oluşumunu engellerler. XBAS olan erkekler tek bir mutant *COL4A5* alleli taşıdıkları için hemizigotturlar. Bu hastalarda GBM, distal tübüler bazal membran ve Bowman kapsülünde $\alpha 3\alpha 4\alpha 5$ (IV) zincirlerinin bulunmadığı, fetal yapılar olan $\alpha 1$ ve $\alpha 2$ zincirlerinin ise arttığı gösterilmiştir. Heterozigot XBAS taşıyıcılığı olan kadınlar ise mutant ve normal *COL4A5* allellerini bir arada taşırlar. Bu nedenle bu hastalarda GBM ve distal tübüler bazal membranda $\alpha 3\alpha 4\alpha 5$ (IV) zincirlerinin

Tablo 1 • Kalıtsal Glomerüler Hastalıkların Sınıflandırması

1. <i>Tip IV kollajen hastalıkları:</i> X'e bağlı Alport Sendromu (XBAS) Otozomal resesif Alport Sendromu (ORAS) Otozomal dominant Alport Sendromu (ODAS) İnce bazal membran hastalığı (İBMH) Hereditör anjiyopati ile nefropati, anevrizma ve kramplar (HANAC) sendromu
2. <i>Laminin bozuklukları:</i> Pierson hastalığı
3. <i>Tip III kollajen nefropatileri:</i> Tırnak-patella sendromu (Hereditör osteonikodisplazi) Kollajen Tip III glomerülopati (Kollajenofibrotik glomerülopati)
4. <i>Hereditör nefrit ile trombositopeni ve dev trombositler:</i> Ebstein Sendromu Fechtner Sendromu
5. <i>Primer glomerüler tutulum yapan hereditör metabolik hastalıklar:</i> Fabry hastalığı Diğer glomerüler lipidozlar
6. <i>Sekonder glomerüler tutulum yapan hereditör metabolik hastalıklar:</i> Ailesel amiloidoz Alfa-1 antitripsin eksikliği Allagille sendromu Hereditör lesitin-kolesterol açıl transferaz (LCAT) eksikliği Lipoprotein glomerülopatisi Ailesel juvenil megaloblastik anemi (Imerslund-Grasbeck Sendromu)
7. <i>Glomerüler tutulum yapan diğer hereditör hastalıklar:</i> Charcot-Marie-Tooth (CMT) hastalığı Cockayne Sendromu Hereditör akro-osteoliz ve nefropati
8. <i>Ekstra renal semptomları olmayan hereditör glomerülopatiler:</i> Fibronektin glomerülopati Mitokondrial sitopatiler

mozaik yapıda bulunduğu gösterilmiştir. Etkilenen hastalarda $\alpha 3\alpha 4\alpha 5$ (IV) zincirlerinin glomerül, kohlea ve gözde bazal membranlarda yer almaması XBAS'ın klinik bulgularının ortaya çıkmasına neden olur. *COL4A5* geninde bugüne dek 700'den fazla gen değişikliği tanımlanmış olup, bu mutasyonlar nonsense, missense mutasyonlar, delesyonlar veya insersiyonlar gibi çeşitli tiplerde olabilir. Mutasyon tipinin hastalık şiddeti ile ilişkili olduğu bilinmektedir.

XBAS'lı Erkek Hastalar

Renal bulgular: Çocukluk çağında ilk bulgu sürekli (persistan) mikroskobik hematüridir ve infantil dönemden itibaren sapta-

Tablo 2 • Alport Sendromunun Genotipik Sınıflandırılması

Geçiş şekli	Kromozom	Gen	Gen ürünü
XBAS	Xq ²²	<i>COL4A5</i>	$\alpha 5$ (IV)
XBAS+Diffüz leiomyomatozis	Xq ²²	<i>COL4A5-COL4A6'nın 1-2. intronları</i>	$\alpha 5$ (IV)- $\alpha 6$ (IV)
ORAS	2q	<i>COL4A3-COL4A4</i>	$\alpha 3$ (IV)- $\alpha 4$ (IV)
ODAS	2q	<i>COL4A3-COL4A4</i>	$\alpha 3$ (IV)- $\alpha 4$ (IV)

XBAS: X'e bağlı AS, ORAS: Otozomal resesif AS, ODAS: Otozomal dominant AS

Ek Tablo 3 • 1-17 Yaş Arası Çocuklarda Antihipertansif İlaç Tedavisi (Devamı)

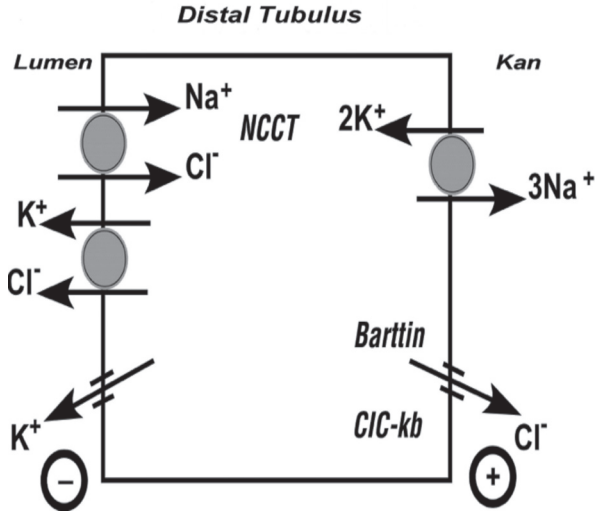
Etki Mekanizması	İlaç	Doz	Günlük Doz Sayısı	Veriliş Yolu	Yorumlar
Kalsiyum kanal blokeri	Nifedipin	B: 0.25 -0.5 mg/kg/gün M: 3 mg/kg/gün den 120 mg/gün	Oral, dilaltı	Oral, dilaltı	Yüzde kızarıklık, taşikardi
	Amlodipin	B: 0.1-0.6 mg/kg/gün 6-17 yaş: 2.5-5 mg/gün Max.10 mg/gün	1	Oral	
Vazodilatör	Hidralazin	B: 0.25 - 1 mg/kg/gün M: 7.5 mg/kg /gün 200 mg/gün	2-4	Oral	YE: Taşikardi, sıvı retansiyonu, lupus benzeri sendrom, bulantı KE: Serebrovasküler hastalık, koroner arter hastalığı YE: hipertrikozis, sıvı retansiyonu KE: Feokromositoma, konjestif kalp yetmezliği, miyokard enfarktüsü
	Minoksidil	<12 yaş: B: 0.02 mg/ /kg/gün M: 50 mg/gün ≥12 yaş: B :5 mg/gün M: 100 mg/gün	1-3	Oral	YE: hipertrikozis, sıvı retansiyonu KE: Feokromositoma, konjestif kalp yetmezliği, miyokard enfarktüsü
Diüretik	Hidroklortiazid	B: 0.5- 1 mg/kg/gün M: 3 mg/kg/gün – 50 mg/gün'e kadar	1	Oral	YE: Hipokalemi, hiperürisemi, hiperkalsemi KE: yenidoğan hiperbilirübinemisi (?)
	Furosemid	B: 0,5-2 mg/kg/doz M: 6 mg/kg/gün	2	Oral, IV	YE: hipokalemi, alkalozis, nefrokalsinozis
Aldosteron reseptör antagonisti	Spirolonaktone	B: 1 mg/kg/gün M: 3.3 mg/kg/gün den - 100 mg/gün	1-2	Oral	YE: hiperkalemi KE: ADE inhibitörü veya ARB ile birlikte kullanıldığında ciddi hiperkalemi
Santral α ₂ agonist	Klonidin	2 yaş üzeri çocuklarda B: 0.2 mg/gün M: 2.4 mg/gün	2	Oral	YE: sedasyon, ağız kuruluğu, konstipasyon, rebound hipertansiyon (ilacın ani kesilmesinde)

IV; intravenöz, İM; intramuskuler, YE; yan etki, KE;

Ek Tablo 4 • 1-17 Yaş Arası Çocuklarda Acil Hipertansiyon Tedavisi

İlaç	Etki Mekanizması	Doz	Veriliş yolu	Yorumlar
Hidralazin	Vazodilatör	0.2-0.6 mg/kg/ doz	İV,İM	IV bolus verildiğinde her 4 saatte bir verilmelidir
Labetalol	α- β blokör	Bolus: 0.2 – 1.0 mg/kg/doz dan maksimum 40 mg/ doz İnfüzyon: 0.25-3.0 mg/kg/ saat	İV	Astım ve kalp yetmezliği nispi kontrendikedir Neonatal hipertansiyon acilinde sınırlı deneyim
Esmolol	β bloker	50-300 µg/kg/dak.	İ.V infüzyon	Hipotansiyon, bronkospazm, bradikardi yapabilir
Sodium nitroprussid	Vazodilatör	0.53-10 µg/kg/dak.	IV	72 saati aşan uzun kullanımlarda veya böbrek yetmezliği durumunda siyanid seviyesi kontrol edilmelidir; veya sodyum tiosülfat ile beraber kullanılır
Nikardipin	Kalsiyum kanal blokör	1-3 µg / kg / dak.	İ.V	Refleks taşikardi yapabilir
Klonidin	Santral α- agonist	0.05 – 0.025 mg/kg/doz; Maks:0.8 mg/gün	oral	Ağız kuruluğu, sedasyon, kabızlık
Minoksidil	Vazodilatör	0.1-0.2 mg/kg/doz	oral	Uzun süreli etkin vazodilatördür

IV; intravenöz, İM; intramuskuler



Şekil 2 ♦ Distal tubulus hücresinde yer alan tubuler taşıyıcı sistemler.



Şekil 3 ♦ Neonatal Bartter Sendromlu hastanın tipik görünümü.

Gitelman Sendromu

Patogenez

Distal tubuluslarda lumen tarafında bulunan Na^+/Cl^- eş taşıyıcısındaki bozukluk (Şekil 2). Bartter benzeri bir sendromun ortaya çıkmasına neden olur. Bu aynı zamanda normal kişilerde tiazid benzeri diüretiklerin etkili oldukları mekanizmadır. Bu mekanizmadaki bozukluk tıpkı Bartter Sendromunda olduğu gibi tuz kaybı, hipovolemi, renin-anjiyotensin sisteminin uyarılması ve hipopotasemik metabolik alkalozu yol açmaktadır.

Klinik ve Laboratuvar Bulgular

Semptomlar Bartter Sendromuna göre daha geç dönemde (6 yaşından sonra) ortaya çıkar ve genellikle siliktir. Kas güçsüzlüğü, kramplar, yorgunluk, halsizlik, karın ağrısı vardır. Kusma ve ateş eşlik edebilir. Tuz kaybı poliüriye neden olduğu için noktüri ve polidipsi görülebilir. Tuz yeme isteği doruk noktadadır. Metabolik alkaloz ve hipopotasemi gelişir. Bartter Sendromundan ayıran en önemli laboratuvar bulgusu hipomagnezemi ve idrar kalsiyum atılımının azalmış olmasıdır.

Tanı

Hipotasemi, metabolik alkaloz, idrarda tuz kaybı, hipomagnezemi, idrar kalsiyum atılımının azalmış olması Gitelman Sendromu için tipiktir.

Tedavi

Gitelman Sendromu magnezyum tuzları ile tedavi edilir (özellikle magnezyum klorür). Bazı olgularda potasyum tuzlarının ve indometazin tedavisi eklenmesi gerekebilir.

KAYNAKLAR

- Konrad M, Vollmer M, Lemmink HH, et al. Mutations in the chloride channel gene CLCNKB as a cause of classic Bartter Syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:1449-1459.
- Rodriguez-Soriano J, Vallo A, Oliveros R. Bartter's syndrome presenting with features resembling renal tubular acidosis. Improvement of renal tubular defects by indomethacin. *Helv Paediatr Acta* 1978;33:141-151.
- Rodriguez-Soriano J. Bartter's and related syndromes. The puzzle is almost solved. *Pediatr Nephrol* 1998;12:315-327.
- Simon DB, Karer FE, Hamdan JM, et al. Bartter's syndrome, hypokalaemic alkalosis with hypercalciuria, is caused by mutations in the Na-K-2Cl cotransporter NKCC. *Nat Genet* 1996;13:183-188.
- Simon DB, Karer FE, Rodriguez-Soriano J, et al. Genetic heterogeneity of Bartter's syndrome revealed by mutations in the K+ channel, ROMK. *Nat Genet* 1996;14:152-156.
- Vollmer M, Jeck N, Lemmink HH, et al. Antenatal Bartter Syndrome with sensorineural deafness: refinement of the locus on chromosome 1p31. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15:970-974.

ABH etiyojisi ülkeler arasında gelişmişlik düzeyine göre belirgin farklılık sergilemektedir. Gelişmiş ülkelerde ABH daha sık olarak kentlerdeki yoğun bakım ünitelerinde yaşlı hastalarda görülür; sepsis ve organ yetmezliği ile ilişkilidir. Gelişmekte olan ülkelerde ise iki farklı örüntü dikkat çekmektedir: kentlerdeki durum gelişmiş ülkelere benzerken, kırsal alanda ABH daha çok sağlık sorunu olmayan genç nüfusta, akut gastroenterit ve diğer enfeksiyonlarla (örn. sıtma) ilişkilidir; bunların bir bölümü önlenabilir sorunlardır (akut ishal, zehirlenme, sıtma, sepsis abortus). Sağlıklı yaşam koşullarının geliştirilmesi ve sağlık hizmetlerine ulaşım bu hastalıklara bağlı ABH insidansını dramatik düzeyde azaltmaktadır. Gelişmiş ülkelerde, çocukluk çağında ABY'nin önde gelen nedenleri sepsis, kardiyak cerrahi, hematolojik ve onkolojik hastalığı olanlar, hemolitik üremik sendrom, nefrotoksik ilaçlar ve primer renal hastalıklardır. Steroid dışı anti-enflamatuvar ilaçlar, aminoglikozidler, vankomisin, ADEi, ARB, kalsinörin inhibitörleri, radyokontrast ve sitotoksik tedavi başlıca ilaca bağlı ABH nedenleridir. İlaç dışı nedenler arasında etilen glikol, metal ve mineraller, aritolojik asit içeren zayıflama ürünleri sayılabilir.

Son yıllarda, farklı amaçlarla kullanılan ilaç dışı ürünlerin de akut böbrek hasarına neden olabileceği hatırla tutulmalıdır.

Çocuk Nefrolojisi Derneği Akut Böbrek Yetmezliği Çalışma Grubu'nun çok merkezli prospektif çalışmasında, 472 hasta pRIFLE kriterlerine göre incelenmiştir. Bu çalışmada 1 aydan küçük çocuklarda prematürite (%42,2%) ve konjenital kalp hastalığı (%11,7); daha büyük çocuklarda ise malignite (%12,9) ve konjenital kalp hastalığı (%12,3) eşlik eden tıbbi sorunlar olarak belirlenmişlerdir. ABH nedenlerinin, sırası ile hipoksi/iskemi (%28,0), sepsis (%18,2), yetersiz sıvı alımı (%14,8), akut ishal (%8,3), glomerüler hastalıklar (%10,8) ve ilaçlar (%6,4) olduğu bulunmuştur.

Patogenez

ABY nedenleri prerenal, renal ve postrenal olmak üzere üç gruba ayrılır (Tablo 5). ABY oluşumunda birçok farklı mekanizma rol oynayabilir (Tablo 6). Sepsis örneğinde olduğu gibi; bazı durumlarda birçok mekanizma birlikte, değişen derecelerde rol oynayabilir.

Klinik Bulgular ve Ayırıcı Tanı

ABY olguları çok geniş bir klinik belirti ve bulgu yelpazesi içinde ortaya çıkabilirler. Bazen klinik çok silik olabilir; akut tübülointerstisyel nefrite bağlı ABY durumlarında, hastalar hafif düzeyde halsizlik ve bulantı, kusma ile başvurduklarında (sıklıkla solunum yolu enfeksiyonu ve /veya ilaç kullanımı ile) yapılan biyokimyasal incelemede azotemi saptanır. Öte yandan hastalar hızlı ilerleyen glomerülofrit tablosu (ani ortaya çıkan makroskobik hematüri, ödem, oligo-anüri, hipertansiyon, bilinç değişikliği) ile de başvurabilirler.

Hastanın bütüncül (öykü, fizik muayene ve laboratuvar incelemeler) bir şekilde değerlendirilmesi etiyojinin saptanmasında önemlidir (Tablo 7). Hastanın özgeçmişi, varsa kronik hastalığı, yakın dönemde uygulanan tanısall işlemler (radyokontrast verilmesi) ve tedaviler, son dönemdeki sıvı alımı ve idrar çıkışı özenle gözden geçirilmelidir. Tam kan sayımı, idrar analizi, böbrek fonksiyon testleri, venöz kan gazı ilk basamakta istenir; seçil-

Tablo 5 • Akut Böbrek Yetmezliğinin Başlıca Nedenleri

Prerenal

Yetersiz intravasküler hacim

- Kanama
- Dehidratasyon ishal, kusma
- Üçüncü boşluğa kayıplar
- Diabetes insipidus
- Tuz kaybı
- Diürez

Efektif kan hacminde azalma

- Konjestif kalp yetmezliği
- Kardiyak tamponad
- Perikardit
- Karaciğer yetmezliği

Anafilaksi

Sepsis

Anestezi, yüksek dozda ilaçlar

Renal vazokonstriksiyon

Steroid dışı anti-enflamatuvar ilaçlar

Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri

Renal

- Akut tübüler nekroz
- Hipoksi, iskemi
- İlaç-eksojen toksin
- Endojen toksin (akut tümör lizis sendromu, hemoliz, ...)
- Akut glomerülofrit, hızlı ilerleyen glomerülofrit
- APSGN, SLE, IgA nefropatisi, HSP nefriti, MPGN, diğer
- Akut interstisyel nefrit
- Enfeksiyonlar
- Hemolitik üremik sendrom
- Vasküler hasar: kortikal nekroz, renal arter-ven trombozu, vaskülitler, malign hipertansiyon
- Tümör infiltrasyonu

Postrenal

- Posterior üretral valv
- Soliter böbrekte üreteral obstrüksiyon (üreteropelvik, üreterovezikal)
- Bilateral üreteral obstrüksiyon (üreteropelvik, üreterovezikal)
- Üreterosel
- Tümör
- Nörojen mesane
- Hemorajik sistit

APSGN: akut poststreptokokal glomerülofrit; HSP: Henoch-

Schönlein purpurası; MPGN: membranoproliferatif glomerülofrit;

SLE: sistemik lupus eritematosus (11 numaralı kaynaktan alınmıştır)

miş hastalarda serum kompleman (C3, C4), ANA, anti-dsDNA, ANCA düzeylerinin ölçümü yapılabilir.

İdrar incelemesi, böbrek yetmezliğinin tipinin belirlenmesinde yararlıdır. Prerenal böbrek yetmezliğinde idrar dansitesi artmıştır; sadece birkaç hiyalen ve ince granüler silendir ile çok az miktarda eritrosit ve protein görülür. Glomerülofritlerde kırmızı küreler, kırmızı küre silendirleri ve proteinüri; akut tübüler nekrozda granüler silendirler ve epitelyal hücreler; interstisyel nefritte granüler silendirler, hafif düzeyde hematüri, lökositüri ve eosinofilüri; vasküler hasarlarda normal bulgular veya kırmızı küre ve proteinüri; postrenal durumlarda normal bulgular veya kırmızı küre, kırmızı küre silendirleri ve püyüri görülebilir. Kan reaksiyonu ("hem") pozitif, ancak eritrosit yoksa

Tablo 1 • Çocuklarda Böbrek Yetmezliğinde İlaç Dozları (Devamı)

İlaç	Metabolizma	T ½ (saat)	Böbrek Yetmezliğinde Doz Ayarlama					
			Normal Doz	GFR (ml/dk/1.73m²)				
			Aralık-saat	Yol	>50	10-50	<10	Diyalizle Kayıp
Prednisolon	K	2,5-3,5	0,1-4 mg/ kg/G 6-12-24	D	Aynı	Aynı	Aynı	Evet (H) Bilgi yok (P)
Propranolol	K	3,5	0,5-1mg/kg/G 8	D A	Aynı Aynı	80-100 Aynı	80-100 8-12	Hayır (H) Hayır (P)
Ranitidin	B (K)	1,8-2,5	1-5 mg/kg/G 8-12	D	75-100	50-75	25-50	Evet (H) Hayır (P)
Rifampisin	K (B)	2-5	10-20 mg/ kg/G 12-24	D A	Aynı Aynı	50-100 Aynı	50-100 24	Hayır (H) Hayır (P)
Sefaklor	B (K)	0,5-2,8	20-40mg/ kg/G 8-12	D	Aynı	50-100	33-50	Evet (H) Evet (P)
Sefaleksim	B	0,5-9	25-100 mg/ kg/G 6-8	D A	Aynı Aynı	Aynı 8-12	Aynı 12-24	Evet (H) Hayır (P)
Sefazolin	B	1,4-2,5	50-100mg/ kg/G 8	D A	Aynı Aynı	75 12	10-30 24-48	Evet (H) Hayır (P)
Sefiksim	B (K)	3-4	8-10 mg/kg/G 12-24	D A	Aynı Aynı	75 24	50 24	Hayır (H) Hayır (P)
Sefotaksim	B (K)	1-3,5	150 mg/kg/G 6-12	D A	Aynı Aynı	Aynı 8-12	50-60 12-24	Evet (H) Hayır (P)
Seftazidim	B	1-2	150 mg/kg/G 8-12	D A	Aynı Aynı	50-100 12-24	10-50 24-48	Evet (H) Evet (P)
Seftriakson	B (K)	5,8-8,7	50-100 mg/ kg/G 12-24	D A	Aynı Aynı	Aynı Aynı	50-100 Aynı	Evet (H) Evet (P)
Sefuroksim sodyum	B	1,6-2,2	50-100mg/ kg/G 8	D A	Aynı Aynı	Aynı 12-48	15-50 24-72	Evet (H) Hayır (P)
Sefuroksim- akset.	B	80 dk	20-30 mg/ kg/G 12	D A	Aynı Aynı	Aynı Aynı	25-100 24	Evet (H) Hayır (P)
Setirizin	B (K)	6,2-9	5-10mg/G 24	D A	Aynı Aynı	50-100 Aynı	25-50 Aynı	Hayır (H)
Siklofosamid	B	3-12	Protokole göre	D	Aynı	75-100	40-75	Evet (H) Hayır (P)
Siprofloksazin	B(K)	1,2-5	15-30 mg/ kg/G 8-12	D A	Aynı 12	50-75 24	33-50 24	Evet (H) Evet (P)
Spironolakton	B (K)	10-35	1-5mg/kg/G 6-12	D A	Aynı 6-12	25-50 12-24	Kaçın Kaçın	Bilgi yok (H) (P)
Streptokinaz	BD	20 dk	1000-1500 Ü	D	Aynı	Aynı	Aynı	Bilgi yok (H) (P)
Streptomisin	B	2-4,7	15-20 mg/ kg/G 24	A	24 Kan düzeyi kontrolü ile	24-72	72-96	Evet (H)
Teikoplanin	B	70-100	6-10mg/kg/G 24	D	Aynı 24	10-40 48	Düzy k. 72	Hayır (H) Hayır (P)
Teofilin	K	3-12	10-20mg/ kg/G 12-24	D	Aynı Aynı	50-100 Aynı	50-100 Aynı	Evet (H)
Tetrasiklin	B (K)	6-12	25-50 mg/ kg/G 6	A	8-12	12-24	Kaçın	Hayır (H) Hayır (P)
Tobramisin	B	1,5-3	5-7,5 mg/ kg/G 8-12	D A	60-90 8-24	10-70 24-48	5-30 12-24	Evet (H) Evet (P)

(Devam ediyor)

şeklini belirleyen önemli parametrelerdir. İntravezikal üreteroseller, üreterosel meatusun endoskopik insizyonu ile tedavi edilebilir. Ektopik üreterosellerde genellikle daha invaziv cerrahi tedavi gerekir. Çift sistemle ilişkili üreterosellerin cerrahisi, ilişkili polün fonksiyonu ve VUR'un varlığı ile değişebilir. Eğer ilişkili pol fonksiyon göstermiyorsa üst pol nefroureterektomisi uygun seçenek olabilir. Ektopik üreteroseller, mesane boynu rekonstrüksiyonu ile veya olmadan, ureterin çıkarılması ve re-implantasyonu gerektirebilir.

Ektopik Üreter

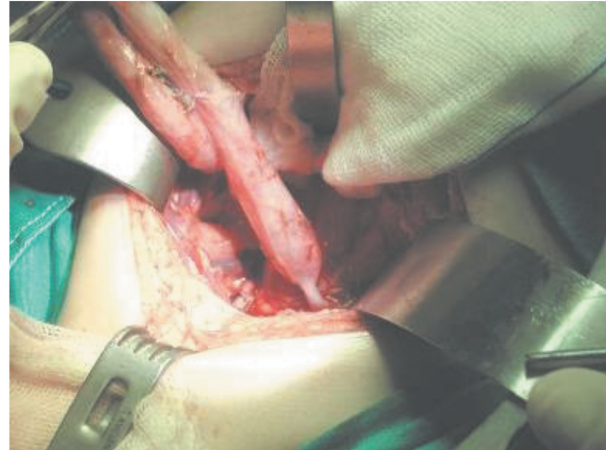
Ektopik ureterler tek toplayıcı sistemli böbreklerden köken alabileceği gibi daha sıklıkla komplet üreteral duplikasyon varlığında ilgili böbreğin üst polünü direne eden ureterin ektopik açılması şeklinde ortaya çıkarlar. Erkeklerde en sık prostatik uretra, seminal vezikül, duktus deferens ya da epididim gibi wolf kanalı kökenli yapılara açılırlar. Kızlarda ise, introitus, vajen, serviks ya da uterusu açılıp total inkontinans nedeni olabilirler. Ektopik açılan ureterler obstrüktif olma eğilimindedir. Obstrüksiyon tedavi gerektirecek boyutta ve ilgili böbrek segmenti yeterli fonksiyona sahipse üreteroselde olduğu gibi o ureterin mesaneye ya da alt polü direne eden uretere yeniden anastomozu gereklidir. Eğer ilgili renal segmentte fonksiyon yok ya da çok az ise yapılması gereken üst pol nefrektomisi ve beraberinde ektopik ureterin çıkartılmasıdır.

Posterior Üretral Valv (PUV)

Posterior üretral valvler (PUV) yaklaşık 1/5000 canlı erkek doğumda görülmekte olup mesane çıkış obstrüksiyonunun en sık nedenidir. Posterior uretra içerisinde en sık verumontanum seviyesinde olan ince bir doku membranı idrarın akışını engeller ve mesane çıkış obstrüksiyonuna neden olur. Posterior üretral valv şüphesi olan olgularda en kısa sürede üretral kateter konul-



Resim 2 ♦ Posterior üretral valv'li hastada işeme sistografisi; dilate posterior uretra, mesanede divertikül, ve solda yüksek dereceli veziko-üreteral reflü.



Resim 3 ♦ megaüreter ve adinamik distal ureter segmenti.

malı, ultrason ile üst üriner sistem incelenmeli ve işeme sistografisi çekilmelidir (Resim 2). Valv tanısı konulursa mümkün olan en kısa zamanda endoskopik transüretral valv ablasyonu yapılmalıdır. Bu hastaların oldukça yakın takipleri gerekmektedir. Yapılan tüm girişimlere rağmen olguların yaklaşık 1/3'ü son dönem böbrek hastalığına ilerleyecektir.

Oligohidroamniozun eşlik ettiği bilateral hidronefrozu posterior üretral valv olgularda, pulmoner hipoplazi nedeni ile fetus hayatı ciddi risk altındadır. Genel olarak İU 18-20 hafta öncesinde tanı alan ve ultrasonda renal kistik (displastik) değişikliklerin eşlik ettiği ciddi oligohidroamniozlu olgularda prognoz oldukça kötüdür. Günümüzde oligohidroamnioz ile seyreden valvli olgularda bir takım antenatal girişimler yapılabilmektedir. Bunlar arasında en sık uygulananlar veziko-amniyotik şant yerleştirme-



Resim 4 ♦ İşeme sistografisi: Bilateral Vizüüreteral reflü ve sol üreterosel

da çeşitli büyüme faktörleri, hücre adezyon ve yüzey molekülleri, enzimler ve iyonlar karşılıklı ilişkiye girer. Hematopoetik kök hücrenin istirahat halinde (G0 fazı) tutulmasında osteoblastik nişten Angiopoetin-1 sinyali ve kök hücredeki bir tirozin kinaz olan Tie-2 reseptörü gereklidir. Angiopoetine ek olarak glikoprotein yapısındaki osteopoetin de angiopoetin gibi hematopoetik kök hücrenin çoğalmasını kısıtlar ve kök hücreyi osteoblastik nişte istirahat fazında tutar. Osteopoetin hematopoetik kök hücredeki reseptörü ise α ve β integrindir. Endotel hücreleri, osteoblast ve diğer stromal hücrelerde stroma kaynaklı faktör-1 (SDF-1) ve hematopoetik kök hücrelerde ise bunun reseptörü kemokin reseptör-4 (CXCR4) mevcuttur. Osteoblastik hücre yüzeyinde SDF-1 fazla ise hematopoetik kök hücrelerinin kemik iliğine gidişi (homing) artar. SDF-1'in endotel hücrelerinden salınımı fazla ise kök hücrelerinde transendotelial göç başlar (mobilizasyon). Klinikte yaygın kullanılan bir büyüme faktörü olan Granülosit koloni stimulan faktör (G-CSF) nötrofillerden elastaz, katepsin gibi proteolitik enzimlerin salınımını sağlar. Bunlar da SDF-1'i inaktive ederek hematopoetik kök hücrelerinin kemik iliğinden periferik kana mobilizasyonuna neden olur.

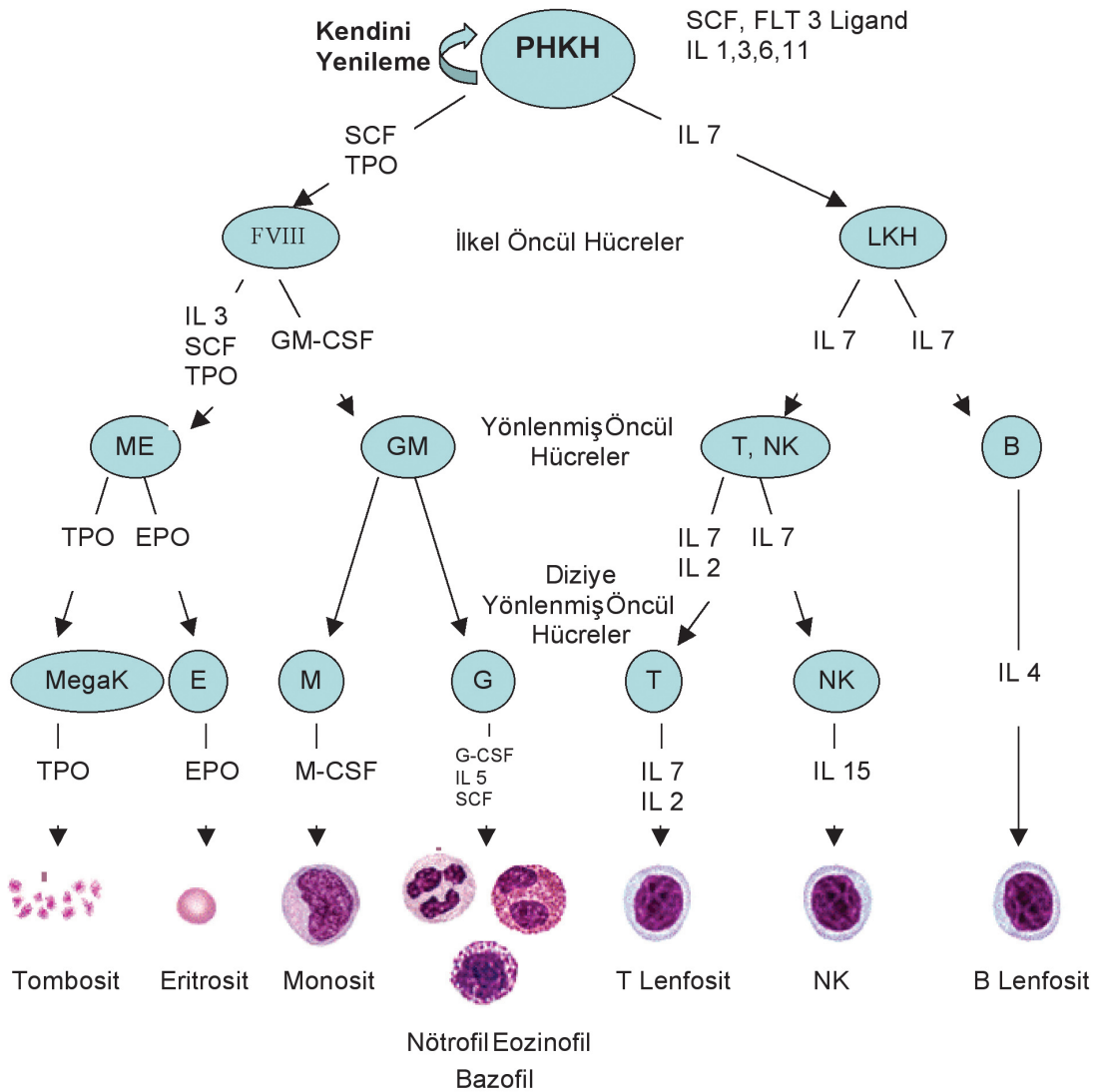
Tüm kan hücrelerini yapan ve kemik iliğinde az sayıda bulunan pluripotent hematopoetik kan hücreleri kendilerini yenileyebilir (self-renewal) ve CD34+'dır. Çoğu hücre siklusunda istirahat (G0) fazındadır. Bu hücreler bazı büyüme faktörleri ile önce myeloid ve lenfoid öncül hücrelere yönelir. Birden fazla aşama ile giderek bir seri hücreye doğru farklılaşır olgun kan hücreleri meydana gelir (Şekil 1).

Hematopoezin kontrolünden birçok sitokin ve koloni stimüle edici faktör sorumludur. Ayrıca çeşitli transkripsiyon faktörleri de hücrelerin çoğalma, farklılaşma ve apoptozisini kontrol eder.

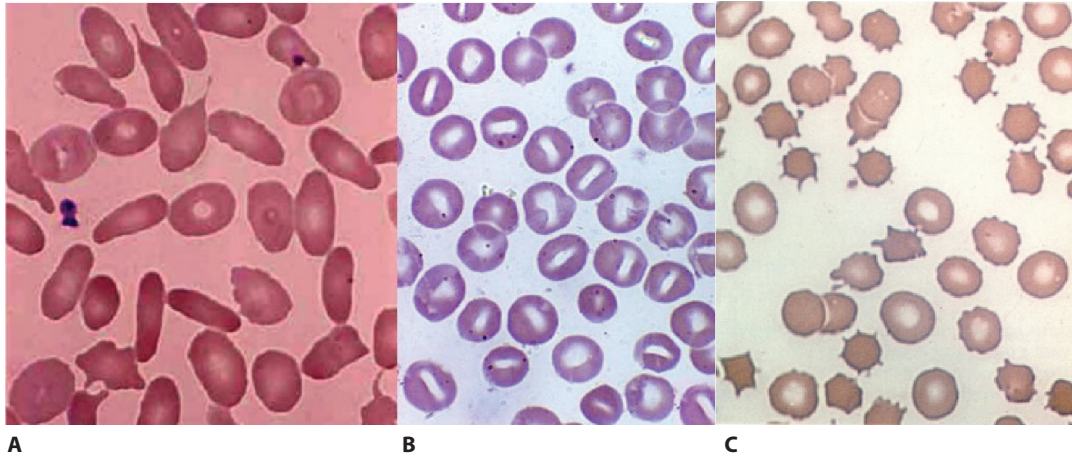
Granülositopoez

Nötrofiller fetusta 5. haftadan itibaren aort civarında küçük kümeler halinde ortaya çıkar. Kemik iliğinde ise ancak 10,5. haftada görülürler. Terme kadar kemik iliğinde nötrofiller hakimdir. Makrofajlar fetusta henüz kemik iliği boşlukları gelişmeden yolk kesesi, karaciğer, akciğer ve beyinde görülmeye başlar.

G-CSF ve makrofaj kolonilerini stimüle eden faktör (M-CSF) fetusta gebeliğin 6. haftasında kemikte ve 8. haftasında karaciğerde belirir. Granülosit makrofaj koloni stimulan faktör



Şekil 1 ♦ Glomerüler filtrasyon bariyerinin şematik görünümü.



Şekil 5 ♦ Eliptosit (A), stomatosit (B) ve akantositler (C)

Hereditör Akantositoz

Eritrositlerde boynuz şeklinde çıkıntılar ile karakterize bir yüzey bozukluğudur. Hücre duvarındaki lipid yapıyı bozan lipid bozukluklarıyla seyreden sendromlarda ortaya çıkar. Konjenital abetalipoproteinemide malabsorbsiyon, nöromusküler bozukluklar ve retinitis pigmentosa ile birliktelik gösterebilirler. Otozomal resesif kalıtım vardır.

X'e bağlı geçiş gösteren ve Kell antijen yokluğu ile karakterize McLeod sendromunda ise geç başlayan miyopati, korea gibi nörolojik bozukluklar, splenomegali ve akantositler görülür.

Akkiz akantositoz nedenleri arasında ise böbrek yetmezliği, siroz, mikroanjiopatik hemolitik anemi, hipotiroidizm, pruvat kinaz eksikliği, anorexia nervosa ve bazı tümörler sayılabilir.

Enzim Eksiklikleri

Birçok eritrosit enzim bozukluğu hemolitik anemiye neden olabilir. Non-sferositik olarak sınıflandırılırlar ve osmotik fragilité testi normaldir.

A. Glikolitik Yol Enzim Eksiklikleri

Piruvat Kinaz Eksikliği

Eritrositlerdeki glikolitik yolda (Embden-Mayerhof yolu) aktif bir enzim olan piruvat kinaz (PK) fosfenol piruvatın laktata çevrilerek ATP sentezlenmesi basamağında etkilidir. G6PD eksikliği daha sık görülse de genellikle ciddi bir klinik sorun yaratmaması nedeniyle kronik non-sferositik hemolitik aneminin en sık nedeni PK eksikliğidir. Otozomal resesif geçiş gösterir. Genetik olarak 100 den fazla PK mutasyonu bildirilmiştir. Farklı izoformlar farklı hücrelerde bulunduğu için düzey ölçümlerinde sadece eritrositteki PK düzeyi dikkate alınmalıdır. Hemolizin şiddeti bazı olgularda doğumdan itibaren transfüzyon gerektirecek hemolitik anemi tablosu şeklinde olabileceği gibi anemi görülmeksizin kompanse kronik hemoliz ile karakterize de olabilir.

Hemoliz Patogenezi

1. Eritrosit glikolizindeki bozukluk sonucu ATP yapımı azalır,
2. Azalmış enerji nedeniyle eritrositler esnekliklerini yitirir, şekilleri bozulur, metabolik ve fiziksel olarak kusurludur. Retikülositler mitokondri içerebildiği için mitokondrial ATP

yapabilirler. Ancak, bu özelliklerini yitirdiklerinde hemolize uğrarlar.

Yine de PK eksikliğinde gelişen hemolizin tek sebebinin bu olmadığı kabul edilmektedir. Daha düşük ATP yapımı ile seyreden durumlarda hemolizin olmaması hemolizin gerçek nedeninin metabolik nedenlere bağlı olabileceğini de düşündürmektedir.

Klinik Bulgular ve Tanı

Hemolitik anemi şiddeti değişkendir. PK aktivitesinin düşük olması yolakta sentez edilen 2,3-BPG yapımının artmasına ve oksijen eğrisinin sağa kayıp ortama daha çok oksijen salınımına neden olur. Bu nedenle PK eksikliğine bağlı gelişen aneminin şiddeti ile klinik şikayetler her zaman paralellik göstermeyebilir ve ağır anemide bile şikayet olmayabilir. Klinik bulgular genellikle yenidoğan sarılığı şeklinde başlar. Splenomegali sık rastlanan bir bulgudur. Geç dönemde safra taşları, transfüzyonlara ikincil hemosiderozis ve kronik hemolitik anemi kemik değişiklikleri görülebilir. Parvovirus B19 enfeksiyonlarına bağlı eritroblastopenik kriz oluşabilir. Deri ülserleri seyrektir.

Özgün bir morfolojik bulgusu yoktur. Periferik yaymada makrositler, sferositler ve şekil bozukluğu olan eritrositler görülebilir. Ayrıca anizositoz ve polikromazi vardır. Otohemoliz belirgin olarak artmıştır (Glikoz ile düzelmez, ATP ile düzelir). Eritrosit PK aktivitesi normalin %5–20 sine kadar azalmıştır.

Tedavi

Gerekli olduğunda eritrosit transfüzyonu yapılır. Transfüzyon ihtiyacı artmış ise olgular splenektomiden yarar görürler. Kolektomi planlanan hastalarda beraberinde dalağın da alınması tartışılmalıdır. Ayrıca folik asid desteği yapılmalıdır.

Diğer Glikolitik Yol Enzim Eksiklikleri

Glikolitik yol ile ilgili olarak görülen diğer enzim eksiklikleri heksokinaz, glukoz fosfat izomeraz, fosfofruktokinaz, aldolaz, triozfosfat izomeraz, fosfoglisarat kinaz, adenozin trifosfataz ve enolaz eksiklikleridir. Oldukça nadir rastlanan bu enzim eksikliklerinde değişik derecede kronik hemolitik anemi bulguları vardır. Fosfoglisarat kinaz eksikliği X'e bağlı, diğerleri ise otozomal resesif geçiş gösterir. Splenektomiden yarar görürler. Bu en-

Nötropeni hastaların çoğunda (%74-100) mevcut olup, üçte ikisinde aralıklı, geri kalanlarda ise kroniktir. Anemi hastaların yaklaşık yarısında vardır, genellikle retikülositopeni ve hafif makrositöz anemiye eşlik eder. Trombositopeni de hastaların yaklaşık yarısında vardır, bazen nötropeni eşlik etmeyebilir. Pansitopeni ise %10-44 hastada bildirilmiştir. Nötrofil fonksiyon bozukluğu, B ve T hücre sayısında azlık ve fonksiyonlarında bozulma gelişebilir. Kemik iliği aspirasyonunda genellikle hipoplazi görülür, sola kayma ve hafif displastik değişiklikler izlenebilir. MDS ve lösemi gelişme riski %8-33'dür. Kemik iliğinde saptanan klonal kromozom anormalliği sıklıkla 7. kromozomla ilişkili olup, monozomi 7, izokromozom 7q ve 7q delesyon anormalliklerini kapsar.

SDS, kistik fibrozdan sonra konjenital ekzokrin fonksiyon bozukluğunun en sık nedenidir. Hastalar genellikle erken süt çocukluğu döneminde steatore ve gelişme geriliği nedeni ile başvururlar. Pankreas dokusunun yerini yağ dokusu almıştır. Yağlı infiltrasyon pankreas ultrasonografi veya kompüterize tomografi gibi radyolojik görüntüleme yöntemleri ile gösterilebilir. Serum tripsinojen ve izoamilaz düzeyi düşük, fekal elastaz düşük, fekal yağ oranı yüksektir. Nedeni tam olarak bilinmemekle beraber pankreas yetmezliği yaşla beraber düzelmekte ve hastaların yaklaşık yarısında 4 yaşına ulaştıklarında pankreatik enzim replasmanına gerek kalmamaktadır.

SDS'li çoğu hastada iskelet anormallikleri vardır. Göğüs kafesi kemiklerinde anormallikler (özellikle konjenital torasik distrofi), metafizyel dizostoz ve osteopeni en sık karşılaşılan bulgulardandır. Boy kısadır, hastaların yaklaşık yarısında kalça ve femurda metafiziyel displazi saptanır.

Klinik tanı için nötropeni ve/veya anemi/trombositopeni yanında ekzokrin fonksiyon bozukluğunun gösterilmesi gerekmektedir. *SBDS* geni mutasyon analizi ise olguların %90'ından fazlasında kesin tanıyı koydurur. Pearson sendromu ve FAAdan ayırt edilmesi gerekir.

Malabsorbsiyon; oral pankreas enzimleri, yağda eriyen vitaminler (A,D,E,K) ile tedavi edilir. Nötropeni düşük doz G-CSF ile genellikle düzelir. Androjenler ve steroid ile hematolojik düzelme sağlanabilir. Ağır kemik iliği yetmezliğinde hematopoetik kök hücre nakli ile genel sağ kalım %86'dır. MDS/AML gelişen hastalarda ise hematopoetik kök hücre nakli başarısı daha düşüktür (%36).

Diamond-Blackfan Anemisi

Diamond Blackfan anemisi (DBA) yaşamın ilk aylarında bulgu veren ve sadece eritroid serinin hipoplazisi ile karakterize bir kemik iliği yetmezliğidir. Olguların %90'dan fazlasına tanı doğumdan sonraki ilk bir yıl içinde konur. Hastalarda erken süt çocukluğu döneminde makrositer (az sıklıkla normositer) anemi ve retikülosit düşüklüğü saptanır; kemik iliğinde eritroid öncüller belirgin azalmıştır ya da hiç yoktur. Trombosit sayısı normal ya da hafif artmıştır. Nötrofil sayısı normal olmakla birlikte bazı hastalarda yaşla birlikte azaldığı gözlenmiştir.

Hastaların yaklaşık yarısında anemiye eşlik eden fiziksel anomaliler ve büyüme geriliği vardır. Fizik muayenede boy kısalığı sıktır. Daha az olarak trifalangiyal, bifid ya da sublukse başparmak, kısa boyun, hipertelorizm, yarık damak, ASD, VSD ve genitouriner anomaliler görülebilir. Servikal vertabraların

füzyonu (Klippel-Feil anomalisi), asimetrik yüksek skapula (Sprengel deformitesi) ve yeke boyun da görülen diğer fiziksel anomalilerdir.

Stres hematopoezle ilişkili olarak hastaların çoğunluğunda HbF yüksektir ve eritrositler üzerinde "i" antijen ekspresyonu vardır. Eritrosit içi adenozin deaminaz (ADA) enzimi artmıştır.

Bir ribozomopati olan DBA'da küçük 40S ve büyük 60S ribozomal subüniteleri kodlayan genlerde mutasyonlar tespit edilmiştir. Mutasyonlar sonucu, ribozomal subünitlerin yetersiz oluşarak eritroid öncüllerin apoptozuna yol açtığı düşünülmektedir. Hastalarda ilk olarak küçük ribozomal protein 19 subünitesini kodlayan *RPS19* genine ait otozomal dominant geçiş özelliğine sahip heterozigot mutasyonlar saptanmıştır. Yeni tanı DBA olgularının %25'inden bu gene ait mutasyonlar sorumludur. Ardından çoğu otozomal dominant geçiş özelliğine sahip 40S ve 60S genlerine ait başka birçok mutasyonun da DBA'ya yol açtığı bildirilmiştir. İlginç olarak, son yıllarda tüm ekzon sekanslama yöntemi ile; X kromozomu üzerinde olup hematopoetik transkripsiyon faktörlerinden birini kodlayan *GATA-1* genine ait bazı mutasyonların da konjenital anomalilerin eşlik etmediği bir DBA fenotipine yol açabildiği gösterilmiştir.

DBA'lı olgularda kanser sıklığı %1,9-6,6 arasında bildirilmiş olup, kansere yatkınlık mevcuttur. En sık bildirilen kanserler AML/MDS ve osteojenik sarkomdur.

Hastaların çoğu kortikosteroid tedavisine cevap verir. Steroide yüksek doz (2 mg/kg/gün) başlandıktan sonra hemoglobini 8-10 g/dL arasında tutacak şekilde yavaş yavaş azaltarak minimum dozda, gün aşırı kullanılarak devam edilmesi önerilir. Steroid tedavisi 6-12 aydan küçük çocuklarda büyüme üzerinde olumsuz etkileri nedeniyle önerilmez; hastalara bu süre içerisinde eritrosit transfüzyonu ile tedavi önerilir. Olguların %25'inde ise spontan remisyon gelişir ve uzun süreli tedaviye ihtiyaç olmaz. Hematopoetik kök hücre nakli küratif bir tedavi seçeneği olup özellikle transfüzyon-bağımlı steroida yanıtız olgular için göz önünde bulundurulmalıdır.

Ağır Konjenital Nötropeni

Yaşamın ilk yılında ağır nötropeni (mutlak nötrofil sayısı <200-500/mm³), pyojenik enfeksiyonlar (omfalit, otitis media, pnömoni, cilt abseleri) ve kemik iliğinde promyelosit/myelosit safhasında duraklama ile karakterize ve farklı kalıtım özellikleri gösteren bir grup hastalığı kapsar. Hafif anemi, trombositöz, eozinofili ve belirgin monositöz bu hastalarda görülebilen diğer hematolojik anormalliklerdir. Tanı genellikle infant döneminde konur. Kostmann tarafından ilk tanımlanan ailede otozomal resesif geçiş bildirilmesine rağmen olguların çoğunda otozomal dominant geçişle veya sporadik olarak görülmektedir. Fizik muayenede tipik bir anormallik yoktur. Tanı bir ay içinde en az üç kez yapılan kan sayımında ağır nötropenin gösterilmesi ile konur. Sıklıkla nötropeniye dışlamak için 6 hafta süre ile haftada iki kez kan sayımı yapılmalıdır. Kemik iliği incelemesi ile de MDS veya lösemi gibi klonal hastalıklardan ayırt edilir. En sık görülen mutasyonlardan nötrofil elastazı kodlayan *ELANE* (daha önceden *ELA-2* olarak adlandırılan) genine ait mutasyonların otozomal dominant, daha az sıklıkta görülen *HAX-1* gen mutasyonlarının ise otozomal resesif geçişle hastalığa neden olduğu bildirilmektedir. Nadir görülen diğer ağır konjenital nötropeni mutasyonlarından

Tablo 1 • Kandaki Pıhtılaşma Faktörleri (Hücre Bazlı Koagülasyon Modeli*)

Uluslararası Numaralar	Eşanlamlıları	Fonksiyon
Faktör I	Fibrinojen	Substart
Faktör II	Protrombin	Serin proteaz
Faktör V	Labil faktör, Proakselerin	Kofaktör
Faktör VII	Stabil faktör, prokonvertin	Serin proteaz
Faktör VIII	Antihemofilik faktör (AHF)	Kofaktör
Faktör IX	Christmas faktör	Serin proteaz
Faktör X	Stuart-Prower faktörü	Serin proteaz
Faktör XI	Plazma tromboplastin antisedan	Serin proteaz
Faktör XIII	Fibrin stabilize eden faktör	Transglutaminaz

*: Hücre bazlı koagülasyon modelinde Faktör III, IV ve VI, faktör olarak adlandırılmayıp kendi isimleri kullanılır. Faktör XII pıhtılaşmada rol almadığı için listeden çıkarılmıştır.

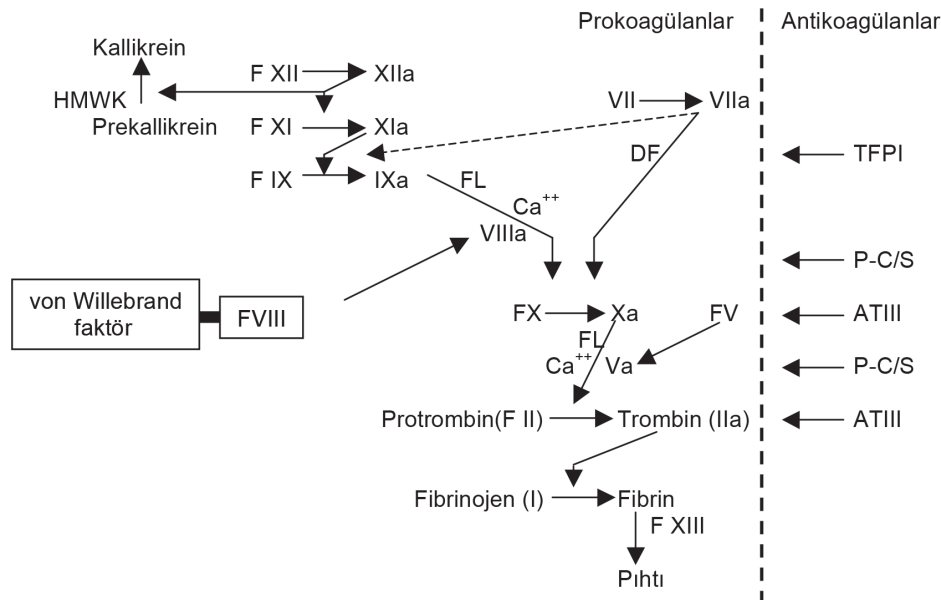
Sekonder Hemostaz

Trombosit adezyon ve aggregasyonu olarak bilinen primer hemostaz devamında fibrin oluşumu ve stabilizasyonunun sağlanması önemlidir. Sekonder hemostaz süreci, fibrinojenin fibrine trombin aracılığı ile dönüştürülmesine ve aktive pıhtılaşma faktörü XIII ile fibrinin çapraz bağlanmasına neden olan birden fazla enzimatik aşamayı içerir. Plazmatik hemostaz için gerekli olan ana proteinler Tablo 1’de özetlenmiştir. Bu süreçte görev alan “pıhtılaşma faktörleri” serin proteaz ailesinin enzimlerini ve kendisi enzimatik aktiviteye sahip olmayan fakat pıhtılaşma enzimlerinin reaksiyonlarını arttıran kofaktörleri içerir. Doku faktörü (eski faktör III) ve kalsiyum (eski faktör IV) gibi bazı faktörler günümüzde artık pıhtılaşma faktörleri olarak kabul edilmemektedir.

Yakın zamana kadar “koagülasyon kaskadı” olarak adlandırılan in vivo hemostaz modeli günümüzde geleneksel pıhtılaşma faktörlerinden farklı olarak daha karmaşık sistemlerin dahil olduğu iç içe geçen veya birbiri ile paralellik gösteren mekanizmaların etkileşimini kapsayacak şekilde geliştirilmiştir.

Klasik Koagülasyon Kaskadı Modeli

Morawitz’in 1905 yılında öne sürdüğü ilk hemostaz modelinde protrombin, tromboplastin ve kalsiyum varlığında trombine ve takiben fibrinojenin fibrine dönüştürüldüğü öne sürülmüştür. Sonraki yıllarda, daha fazla pıhtılaşma faktörünün tanımlanması ile Morawitz modeli geliştirilmiştir. Bununla birlikte, hemostazın daha fazla bileşeninin tanımlanmasına rağmen, bu pıhtılaşma faktörlerinin tam etkileşimi ve protrombin trombinine dönüştürülme şekli, yıllarca belirsizliğini korumuştur. 1964 yılında iki araştırmacı grubu, bir pıhtılaşma faktörünün aktivasyonunun bir kaskad veya şelale şeklinde bir diğerinin aktivasyonu ile sonuçlandığı, sonunda trombin oluşumuna neden olan bir hemostaz modelini tanımlamışlardır. Birbiri ile yakından ilişkili bu iki modelde, her pıhtılaşma faktörü, basamak sekansı ile diğer biri tarafından aktive edilmekte ve protrombin ile trombin oluşumu ve fibrinojenin fibrine dönüştürülmesine neden olmaktadır. Her iki modelde de gerekli bileşenlerin kanda bulunduğu kabul edilen “intrinsek yol” ve ekstravasküler yolla başlamayı gerektiren “ekstresek yol” olmak üzere trombin oluşumunun indüklendiği iki farklı yol tarif



Şekil 1 ♦ Klasik koagülasyon kaskadı modeli ve pıhtı oluşumu. (HMWK= yüksek molekül ağırlıklı kininojen, FL=Fosfolipid, Ca++=Kalsiyum, DF=Doku faktörü, TFPI=Doku faktör yolu inhibitörü, P-C/S=Protein C ve protein S, ATIII=Antitrombin III)

6 Splenomegali

Dalağın En Önemli Fonksiyonları

Selin Aytas Elmas

1. Hematopoezis: Fetal hayatın 3-6. ayında major hematopoezis yeridir.
2. Filtrasyon: Mikroorganizmaların ve onlarla ilişkili antijenlerin, anormal kırmızı hücreler ile yaşlı eritrositlerin dolaşımından uzaklaştırılması
3. İmmunolojik fonksiyonlar: Ig G ve properdin yapımı
4. Rezervuar: Total trombosit kitlesinin %30 kadarı dalakta toplanmaktadır.

Splenomegali birçok hastalıkla ilişkili olabilmektedir. Nedenleri çok olmakla birlikte başlıca aşağıdaki gruplarda sınıflandırılabilir:

- A. İnflamatuvar nedenler; patofizyolojisi;değişik enfeksiyon ya da inflamatuvar olaylara akut cevap olarak gelişen, antijenik yüklenmeyi ortadan kaldırmak için retiküloendotelial hücrelerin sayıca artması sonucu lenfoid hiperplazi ile sonuçlanan ve dalakta artmış antikor yapımına neden olan olaylar zinciridir.
- B. Hiperplastik splenomegali; dalağın anormal hücreleri (sferositte olduğu gibi hücrenin kendisine ait nedenlerle oluşan anormal hücreler olabilir ya da antikor kaplı hücreleri) ortamdan uzaklaştırmak üzere yada ekstramedullar hematopoezis (myeloproliferatif hastalıklar, artmış yıkım) sonucu artmış olan iş yükü ile meydana gelen büyümedir.
- C. Konjestif; portal hipertansiyon ve siroz, splenik vende oklüzyona neden olan tromboz, konjestif kalp yetmezliği gibi nedenlerle oluşabilmektedir.
- D. İnfiltratif; splenik makrofajların fagosite materyalle dolması sonucu gelişir (depo hastalıkları (Gaucher hastalığı) ya da hemofagositik lenfositosis gibi).
- E. Enfeksiyöz; başta kapsülsüz mikroorganizmalar olmak üzere birçok ajan dalakta gerek direkt uyardığı inflamasyonla gerekse de apse formasyonu yaparak büyümeye neden olabilmektedir.

SPLENOMEGALİ NEDENLERİ

Enfeksiyöz

Bakteriyel: salmonella, brusella, tüberküloz, sifiliz, tularemi, leptospiroz, stafilokokal şant enfeksiyonları, subakut bakteriyel endokardit, sepsis

Viral: EBV,CMV, rubella, HIV, hepatit A,B, herpes

Riketsial/protozoal: malaria, toksoplazmozis, tripanozomiasis, kKala-azar, visseral larva migrans, şistozomiasis

Fungal: histoplasmozis, koksidiomikozis

Hematolojik Hastalıklar

Hereditör hemolitik anemiler: h. sferositoz, h. eliptositoz, orak hücreli anemi, talasemi

Otoimmün Hemolitik anemiler

Ekstrameduller Hematopoez: Osteopetrozis, myelofibrozis

Metabolik Hastalıklar

Mukopolisakkaridoz, metakromatik lipodistrofi

Neoplastik Hastalıklar

Malign: lösemi, lenfoma, MDS, myeloproliferatif hastalıklar, nöroblastom, lenfosarkom

Benign: hemanjiom, hemartom

Vasküler ve Konjestif Hastalıklar

Siroz, konjenital hepatikfibrozis, portal ven trombozu, portal ven kavernomatöz transformasyonu, splenik ven obstrüksiyonu, Budd-Chiari sendromu, konjestif kalp yetmezliği

İnflamatuvar Hastalıklar

Romatoid artrit, SLE, sarkoidoz

İnfiltratif Hastalıklar

Gaucher hastalığı ve diğer lipidozlar (Nieman Pick hastalığı, Wolman hastalığı, vb.), Hemofagositik sendrom

Hipersplenizm: Herhangi bir nedenle gelişmiş splenomegali ile birlikte dalağın mekanik filtrasyon kapasitesinde de belirgin artış olmaktadır ve sonuçta beyaz küre, eritrosit ve trombositlerin yıkımı ile birlikte kompensatris olarak kemik iliğinde hiperplazinin görülmesi hipersplenizm olarak adlandırılmaktadır.

Laboratuvar Bulguları

Dalağı büyümüş bir çocukta ilk olarak tam kan sayımı ve periferik yayma yaparak hematolojik bulgularının değerlendirilmesi tanısal yaklaşımda ilk basamaktır. Hemolitik anemiler, malignansiler ve bazı enfeksiyöz ajanların tanısına periferik yayma bulguları ile ulaşmak mümkün olabilmektedir.Tam kan sayımında anemi, trombositopeni ve lökopenisi olan dalağı büyük bir çocukta ise gerek hipersplenizmin ekarte edilmesi gerekse diğer ayırıcı tanıların (malignite, enfeksiyon) yapılabilmesi için kemik iliği aspirasyonu yapmak gerekebilmektedir. Enfeksiyonların tanısı için kan kültürü, kemik iliği kültürleri alınmalıdır. Diğer laboratuvar testleri ise düşünülen ön tanıya yönelik olarak yapılmalıdır.

Görüntüleme Yöntemleri

Dalağı büyümüş olarak palpe edilen bir hastada, dalak vertikal uzunluğunun ultrasonografik olarak ölçülmesi ve boyutlarının yaşa göre çizelgede tespit edilmesi kolay, ucuz ve noninvaziftir. Böylece dalağın boyutlarının ölçülmesi yanında kist, apse, lenfadenopati gibi bulguların saptanabilmesi için bilgisayarlı tomografi ve MRI ile dalak daha detaylı olarak da görüntülenebilmektedir. Splenoportografi (şant operasyonlarından önce portal ven basıcının ölçülmesi, kollaterallerin görüntülenmesi amacıyla) ve sintigrafik yöntemlerle Cr 51,Tec 99 ile eritrositlerin ısınlanarak dalakta sekestre olup olmadığının görüntülenmesi gibi daha ileri görüntüleme yöntemleri de splenomegali nedenlerinin araştırılmasında kullanılabilmektedir.

Tablo 2 • Fetüs, Hastanede Yatan Yenidoğanlar ve Büyük Çocukların Transfüzyonunda Riskler ve Öneriler

Gözlem	Sonuç	Öneri
Çok sayıda transfüzyon	Çok sayıda donöre maruz kalma	Az donör kullanmak ve kanı iyi kullanmak
Büyük hacimde transfüzyon	Enfeksiyon riskinde artış	Enfeksiyonlar için rutin kapsamlı tetkikler
Alıcının kan hacmi küçük	K ⁺ , sitrat, hacim, ısı düşüşü prezervatif toksisitesi	2-4 saatte transfüzyon komponent kullanımı
Alıcının kan hacmi küçük	Komponentin bölünmesi gerekir	Uygun komponent kullan
Transfüzyonla veya anneden geçen antikorlar	Plazma uygunsuz PLT verilmesi hemolize yol açar	ABO uygun ve plazma uygun PLT verilmesi daha küçük ve hasta bebeklerde transfüzyon gerekir
Transfüzyonla veya anneden geçen antikorlar	Testler için kan almak anemiye yol açar	O dışı RBC verilecekse veya AB dışı plazma veya PLT verilecekse ve RBC uyumsuzsa anti-A ve anti-B için test
Transfüzyonla veya anneden geçen antikorlar	Anti-A ve anti-B, hastanın ABO grubuyla uygunsuzdur	Anne ile çapraz karşılaştırma anne ve bebek için aynı anda uygun olan transfüzyonu yap
Transfüzyonla veya anneden geçen antikorlar	Antijen pozitif hastalarda hemolitik anemi riski	Enfeksiyon riski en düşük donör, komponent seçimi
Alıcının transfüzyon sonrası uzun yaşam beklentisi	Transfüzyona bağlı enfeksiyon riski	Yenidoğan döneminde antikor tarama sonuçlarını negatif kabul ederek davran
Alıcıda humoral immun yanıtta bozukluk	Alıcılar, eritrosit antikorları oluşturmaz	Gama ışınlama yapılmalıdır
Alıcıda hücrel immun yanıtta bozukluk	Alıcının donör lenfositlerini tanıması sınırlıdır	CMV negatif donör, CMV risk azaltma yöntemleri
Alıcıda hücrel immun yanıtta bozukluk	Sistemik şekle dönüşebilecek viral enfeksiyon gelişebilir	

Tablo 3 • Transfüzyona Bağlı İstenmeyen Etkilerin Neden ve Sıklıklar

Febril, hemolitik olmayan	Eritrosit süspansiyonu	%1
Hemolitik reaksiyon	Trombosit süspansiyonu	%20
	Akut	1/25.000, fatal 1/600.000
	Geç	1/2.500, fatal 1/6.000
Transfüzyona bağlı akciğer hasarı		Nadir
Allerjik		1/100, fatal 1/300
Anafilaktik		1/20.000, fatal 1/50.000 (IgA eksikliği)
Graft versus Host hastalığı		Nadir
Dolaşım yüklenmesi		%1
Hava embolisi		Çok nadir
Yabancı materyal		Çok nadir
Hipotermi		Verilen miktar total kan hacminin 1.5 katından az ise olmaz
Sitrat toksisitesi		Verilen miktar total kan hacminin 1.5 katından az ise olmaz
Hiper veya hipokalsemi		Verilen miktar total kan hacminin 1.5 katından az ise olmaz
Demir yüklenmesi		Genellikle 20 ünite eritrosit süspansiyonundan sonra başlar
Alloimmünizasyon	Eritrosit	%8
Alloimmünizasyon	Trombosit	Çok sayıda transfüzyon alan hastaların %50'sinde
Viral enfeksiyon	HIV	1/913.000
	HTLV-I / HTLV-II	Lökositten fakir komponentle sifıra yakın
	HAV	Çok nadir
	HBV	1/63.000 - 1/200.000
	HCV	1/250.000 - 1/500.000 veya daha az
	HGV	1/50, birlikte hastalık tanımlanmamış
	TTV	1/10 - 1/50 birlikte hastalık tanımlanmamış
	CMV	Seronegatif komponent kullanımı ile 1/7.500
	EBV	Yüksek riskli grupta izlem gerekir (populasyon %35-50 pozitif)
		Klinik olarak tanımlanmış hastalık nadirdir (populasyon %90 pozitif)
	HPV-B 19	Hemolitik anemiler, immünyetmezlikli hastalar, hamileler risk grubudur (populasyon %50 pozitif)
Prionlar	CJD; vCJD	Sadece teorik olarak risk var
Bakteriyel ajanlar	Sepsis	Trombosit ile morbidite 1/10.000, Eritrosit ile fatal reaksiyon 1/1.000.000'den az
	Sifiliz	Çok nadir
Parazitler	Lyme Hastalığı	Transfüzyonla geçen hasta belirlenmemiş
	Malarya	1/400.000 - 1/4.000.000
	Babesiosis	Sağlıklı alıcılarda klinik olarak ağır hastalık çok nadir
	Chagas Hastalığı	Sağlıklı alıcılarda klinik olarak ağır hastalık çok nadir
	Kala-azar	Sağlıklı alıcılarda klinik olarak ağır hastalık çok nadir
	Mikrofilariiazis	Nadir

Tablo 3 • Hacettepe Üniversitesi Hastanelerinde 2017 Yılında Görülen pediatrik kanser Vakalarının Dağılımı

Tümör Tipi	Sayı	%
Lösemi	14	4%
Lenfoma/RES	48	15%
SSS/intrakranial/intraspinal	70	22%
Sempatik tümörler	23	7%
Retinoblastom	34	11%
Renal tümörler	12	4%
Maliyn kemik/Yumuşak doku	44	14%
Germ hücreli/trofoblastik/gonadal	28	9%
Diğer	46	14%
Total	319	100%

yonlar %15-20'ler, kanserler %1.5-6.5'lar arasında iken, gelişmiş ülkelerde tam tersine kanserler %13-25 arasında, enfeksiyonlar %2-3.5 arasındadır.

Amerika Birleşik Devletleri'nde çocukluk çağı kanserlerinin dağılımı Tablo 1'de verilmiştir. SEER verilerine göre ABD'de pediatrik kanserlerin insidansları ise Tablo 2'de özetlenmiştir. Çocukluk çağı kanserlerinin yıllık insidansı, Kıbrıs, İsrail (Yahudi), İsrail (Arap), Mısır, Ürdün, İtalya, İspanya, Fransa ve Türkiye'de sırası ile milyonda 170,133.3, 119.9, 130.9, 114.8, 158, 137.9, 135.6, 115.6 olarak bildirilmiştir. Güncel Türkiye verileri ise 1992-2012 verilerine göre bu değerler milyonda olarak; 0-14 yaş için 157.2, 15-19 yaş için 186.4 olarak bildirilmiştir. Lenfoproliferatif tümörlerin görülme sıklığı bazı Orta Doğu ve Akdeniz ülkelerinde daha yüksektir. Öte yandan ACCIS projesi 63 Avrupa ülkesinden 1970-1999 yıllarında toplum tabanlı kanser kayıtları yapmıştır ve kanser insidansında %1'lik bir artış saptamıştır.

Hacettepe Üniversitesi Hastanelerinde görülen çocukluk çağı kanserlerinin dağılımı Tablo 3'de verilmiştir. Elbette bu rakamlar merkeze refere edilen vakaları yansıtmaktadır. Ülkemizde Pediatrik kanser kayıtları Sağlık Bakanlığı verileri ile Türk Pediatrik Onkoloji Grubu/Türk Pediatrik Hematoloji Derneği Pediatrik Tümör Kayıtları (TPOG/TPHD) çalışmasının verile-

Tablo 4 • Sağlık Bakanlığı 2015 yılı 0-14 Yaş Grubu Pediatrik Kanserleri Dağılımı

Tümör Tipi	Rölatif Sıklık
Lösemi	31.4
MSS tümörleri	20.8
Lenfoma	13.2
Nöroblastoma	6.9
Yumuşak doku sarkomları	4.9
Maliyn epitelyal/Melanom	4.8
Kemik	4.4
Renal	3.8
Germ hücreli tümörler	3.8
Retinoblastom	1.7

Kaynak: Sağlık Bakanlığı kanser kayıtları

Tablo 5 • Sağlık Bakanlığı 1992-2012 Yıllarında 8 İlden Kaydedilen Pediatrik Kanser Vakaları (IARC Verileri)

Tümör Tipi	0-14 yaş	15-19 yaş
Lösemi	32.9	27.5
Lenfoma ve RES tümörleri	14.5	15.4
Beyin ve SSS tümörleri	19.5	18.8
Nöroblastoma	6.2	4.4
Retinoblastom	2.3	1.6
Böbrek tümörleri	4.5	3.2
Karaciğer tümörleri	1.1	0.9
Kemik tümörleri	4.6	6.2
Yumuşak Doku Sarkomları	5.6	6
Germ hücreli/Gonadal tümörler	3.6	5.7
Karsinom/Melanom	4.6	9.2
Diğer	0.8	1.1

rinden görülebilir. Sağlık Bakanlığı 2015 yılı 0-14 yaş grubu pediatrik kanserleri dağılımı Tablo 4'de; International Agency for Research and Cancer (IARC)'a bildirilen Sağlık Bakanlığının 8 il verileri ile yine IARC'a bildirilen TPOG/TPHD verileri Tablo 5 ve 6'da görülmektedir. Türk Pediatrik Onkoloji Grubunun 2009-2017 verileri de Tablo 7'de verilmiştir.

Ülkemizde Türk Pediatrik Onkoloji Grubu ve Pediatrik Hematoloji derneklerinin kayıtlarına göre, lenfomalar SSS tümörlerinden daha sık görünmekle birlikte, bu veriler sadece pediatrik hematoloji ve onkoloji merkezlerinden toplandığından bu farkın daha az olduğu ya da SSS tümörlerinden daha sık görüldüğüne dair önümüzdeki yılların verileri önem kazanmaktadır. Nitekim Sağlık Bakanlığı kayıtlarında SSS tümörlerinin lenfomalardan fazla olduğu görülmektedir.

Tablo 6 • Türk Pediatrik Onkoloji Grubu (TPOG) / Türk Pediatrik Hematoloji Derneği (TPHD) Pediatrik Tümör Kayıtları 2009-2017 (TPOG/TPDH) Adına

Tümör Tipi	Sayı	%
I Lösemi	4114	27,9
II Lenfoma ve RES	2823	19,1
III SS ve Intrakranial & Intraspinal tümörler	1950	13,2
IV Sempatik Sinir Sistemi Tümörleri	1166	7,9
V Retinoblastom	351	2,4
VI Böbrek tümörleri	736	5,0
VII Hepatik Tümörler	242	1,6
VIII Maliyn Kemik tümörleri	965	6,5
IX Yumuşak Doku Sarkomları	991	6,7
X Germ hücreli, Trofoblastik/Diğer Gonadal Tümörler	911	6,2
XI Karsinomlar ve Diğer Epitelyal Tümörler	436	3,0
XII Diğer ve spesifik Edilmemiş Maliyn Tümörler	84	0,6
Total	14769	100.0

Tablo 1 • Sitostatik İlaçların Özellikleri

İlaç	Eşanlamlılar	Veriliş	Doz/m ² , mg	Toksiste
Alkilleiyici Ajanlar				
Mekloreteamin	Nitrogen Mustard	IV	6 mg	KI, B, K, A, flebit, vezikan, mukozit, NT
Siklofosamid	Endoksan, sitoksan	IV	250-1800	KI, B, K, A, sistit, su retansiyonu, kardiyak
	CTX	PO	100-300	
Ifosfamid	IFO, Holoksan	IV	1800	KI, B, K, A, sistit, NT, renal
Melfalan	Alkeran	IV	10-35	KI, B, K, mukozit, diyare
Lomustin	CCNU, CeeNU	PO	100-150	KI, B, K, renal, pulmoner
Karmustin	BCNU	IV	200-250	KI, B, K, renal, pulmoner
Sisplatin	CDDP, Platinol	IV	50-200	KI, B, KA, renal, NT, ototoksiste, allerjik
Karboplatin	CBDCA, Paraplatin	IV	560	KI, B, K, A, hepatik
Dakarbazin	DTIC	IV	250	KI, B, K, hepatik
Prokarbazin	Natulan	PO	100	KI, B, K, NT, döküntü, mukozit
Antimetabolit				
Metotreksat	MTX	PO, IM, IT, IV	7.5-30 10-33000	KI, mukozit, döküntü, hepatik, renal, NT
6-Merkaptopürin	Purinetol, 6-MP	PO	75-100	KI, hepatik, mukozit
6-Tioguanin	6-TG	PO	75-100	KI, B, K, mukozit, hepatik
Sitarabin	ARA-C, Aleksan	IV, SC	100-200 3000	KI, B, K, mukozit, GI, hepatik, NT, oküler, deri
5-Fluorasil	5-FU	IV	500-1200	KI, mukozit, B, K, diyare, deri, NT, oküler
Antibiotikler				
Adriamisin	Doksorübisin, ADR	IV	45-75	KI, mukozit, B, K, A, vezikan, kardiyak
Daunomisin	Daunorübisin, DNR	IV	30-45	KI, mukozit, B, K, A, vezikan, kardiyak
Bleomisin	BLEO, Blenoksan	IV, IM, SC	10-20 U	Akciğer, deri, aşırı duyarlılık, Raynaud fenomeni
Aktinomisin-D	ACT-D, Cosmegen	IV	0.45	KI; B; K; mukozit, vezikan, hepatik
Vinka Alkaloidleri				
Vinkristin	Onkovin, VCR	IV	1.5-2	NT, A, SIADH, hipotansiyon, vezikan,
Vinblastin	VLB, Velban	IV	3.5-6	KI, A, mukozit, vezikan, NT
Etoposet	VP-16, Vepesit	IV	60-120	KI, B, K, mukozit, NT, hipotansiyon, allerji
Teniposet	VM-26, Vumon	IV	70-180	Etoposite benzer
Diğer				
Prednizon	PRED	PO	40	Çeşitli
Prednizolon		PO, IV	40	Çeşitli
Deksametazon	DEX, Dekadron	PO, IV, IM	6	Çeşitli
L-Asparaginaz	L-ASP	IV, IM	6000-10 000 U	Allerji, koagülopati, pankreatik, hepatik, NT

Kısaltmalar: IV: intravenöz, PO: oral, IM: intramüsküler, SC: subkutan, KI: kemik iliği toksisitesi, K: kusma, B: bulantı, A: alopesi, NT: nörotoksiste, GI: gastrointestinal toksiste, SIADH: uygunsuz ADH salınımı

Klinik olarak metastatik tümörlerde veya Non-Hodgkin lenfoma gibi çok odaklı maliy nitelerde kemoterapi temel tedavidir. Primer tümörün lokal tedavisine ancak metastazlar kontrol altına alındıktan sonra geçilebilir. Organ hasarı yapacak cerrahi veya radyoterapiden kaçınılmalıdır.

Tedaviye Bağlı Komplikasyonlar

Hızlı çoğalan ve kemoterapiye çok duyarlı lösemi, lenfoma gibi maliy hastalıkların tedavisinde kemoterapiye başladıktan sonraki 1-5 gün içinde hızla gelişen metabolik komplikasyonlar yaşanabilir: bunlardan en önemlisi tümör lizis sendromudur, hiperürisemi, hiperpotasemi ve hiperfosfatemi gözlenebilir. Nadiren uygunsuz ADH sendromu da vinkristin, siklofosfamid gibi ilaçlarla tedaviden sonra gözlenen bir komplikasyondur.

Hematolojik Komplikasyonlar

Kemik iliği hücreleri hızlı çoğalan ve kemoterapiye çok duyarlı hücrelerdir. Genellikle bir tedaviyi verebilmek için belirlenen minimum düzeyler verilecek ilaç yoğunluğuna göre değişiyorsa da lökosit sayısının en az 2000/mm³, trombositin de 100 000/mm³ olması istenir.

Lökopeni ve nötropenin en büyük riski enfeksiyonlardır. Beşyüz altında nötropeniye eşlik eden bir yüksek ateş acilen İV antibiyotik tedavisi gerektirir.

Tümör Lizis Sendromu

Sitostatik ilaç uygulandıktan sonra tümör hücrelerinde hızlı yıkım sonucu hücre içi metabolitler, özellikle ürik asit, fosfat ve potasyum, açığa çıkar, bu salınım böbrek ekskresyon kapasitesini aştığında, kanda birikir. Ürik asit daha çok böbreklerde birikerek

gatifirler. Hücrelerde CD20, CD10, yüzey immünglobulin ve BCL-6 pozitifliği lenfositlerin germinal merkez kökenli olduğunu gösterir. Anti apoptotik protein BCL-2 genel olarak negatiftir. Bu özellik BL ve DLBCL'nin birbirinden ayrılmasına yardımcı olabilir, çünkü DLBCL'da BCL-2 pozitifliği görülebilir. BL'si en hızlı büyüyen tümörlerdendir. Doubling time ortalama 12-24 saattir. Proliferasyon markeri, örneğin Ki-67 ile, tümör dokusu boyanırsa tümör hücrelerinin yaklaşık %99'ı boyanır. Ki-67 gibi proliferasyon markeri ile yapılan çalışmalarda büyüme fraksiyonu ~%100 gibi çok yüksek bir değere sahiptir. WHO klasifikasyonunda BL'sinin bu yüksek proliferasyon özelliği de dikkate alınmıştır.

BL'sinin çok karakteristik bir gen ekspresyon profili vardır. 8. Kromozomun q24 bölgesinde bulunan c-MYC protoonkogeni ile immünglobulin genlerinin [ağır (heavy, H), kappa, hafif (light, L)] bulunduğu bölgeler arasında translokasyonlar belirlenmiştir. Sitogenetik olarak bu translokasyonların gösterilmesi BL için altın standarttır. En yaygın görülen (%80) c-MYC ve 14. kromozomdaki IGH lokusu arasındadır [t(8;14) (q24; q32)]. İkinci sıklıkta (%15) c-MYC ile 2. kromozomdaki IGK [t(2;8)

(q24; 2p11)], üçüncüsü (%5) c-MYC ve 22. kromozomdaki IGL lokusu arasındadır [t(8;22) (q24; 22q11)]. BL'sinde ayrıca 13q delesyonu veya kompleks karyotip örnekleri belirlenirse bu olumsuz prognoz ile birlikte seyretmektedir.

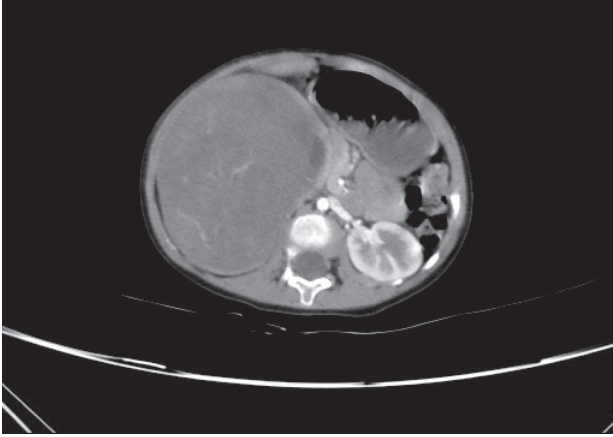
Burkitt lenfoması çocukluk çağı NHL'ların %35-40'ını oluşturur. İlk kez 1958 yılında Dr. Dennis Burkitt tarafından Uganda'da Afrikalı çocuklarda çene ve abdomende tümöral kitlelerle tanımlanmıştır. Bunu izleyen yıllar içerisinde bu tümöral kitlelerin lenfoma olduğu anlaşılmıştır. Farklı klinik prezantasyonu, histopatolojisi ve coğrafik özellikleri ile bu lenfoma Tropikal Afrika ve Yeni Gine'de endemik olarak bulunmuştur (Endemik Burkitt Lenfoma). Daha sonra Avrupa, Kuzey Amerika ve dünyanın her yerinde aynı histopatolojik özelliklere sahip Burkitt lenfoma olguları (Sporadik Burkitt lenfoma) yayınlanmıştır. Sporadik ve endemik BL olguları histopatolojik olarak birbirine benzemekle birlikte klinik prezantasyonu, biyolojik özellikleri ve EBV ile beraberliği açısından birçok farklılıklar belirlenmiştir. Endemik ve sporadik BL'li olgularının epidemiyolojik, immüno-lojik ve moleküler özellikleri Tablo 2'de gösterilmiştir.



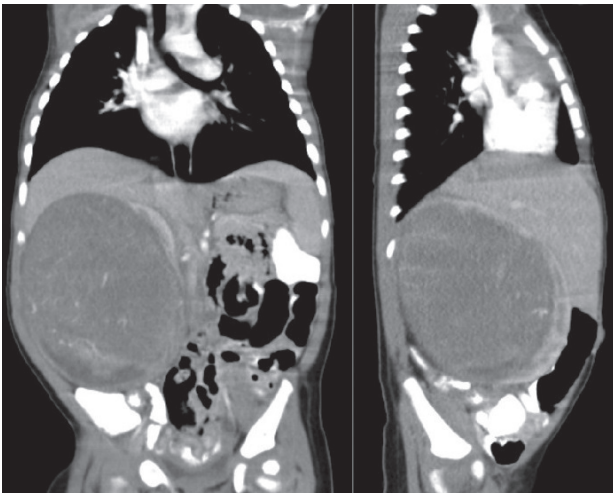
Resim 1 ♦ 5 yaşında, erkek, Burkitt Lenfomalı hasta, sağ alt çene tutulumu. Abse şüphesiyle ilk başvuru diş hekimine yapılmıştır.

Tablo 2 • Endemik ve Sporadik Burkitt Lenfomasının Epidemiyolojik, İmmünolojik ve Moleküler Özellikleri

Özellik	Endemik	Sporadik
Epidemiyolojik		
Sık görüldüğü coğrafik bölge	Afrika	Dünyanın her yerinde
Yaş ortalaması	7	11
Organ tutulumu	Çene, orbita, paraspinal, abdomen, over	Abdomen, Kİ, nasofarenks, over
Epstein-Barr virusu	Olguların >%97	Olguların% 15-20
SSS ve Kİ tutulumu	1° SSS tutulumu	
2° Kİ tutulumu	1° Kİ	
2° SSS		
İmmünolojik		
IgM sekresyonu	Az / yok	Belirgin
Fc ve C3	+	-
CALLA	±	+
IgH gen düzenlenmesi	DH veya JH	IgH switch region
Moleküler		
8. kromozomda kırılma	C-myc geninin üzerinde	C-myc geni içerisinde
Hücre kökeni	Lenf nodu-germinal merkezi	Kİ



Şekil 1 ♦ Sağ böbrek WT (BT).



Şekil 2 ♦ Karın içini dolduran sağ Renal kitle (BT).

Metastatik Hastalık

Wilms tümörü lokal ya da hematojen olarak yayılabilir. Lokal olarak renal kapsül, sinüs ya da üretere uzanım gösterebilir. Ayrıca renal ven yoluyla ven kava inferior ve nadiren sağ atriuma uzanan tümör trombüsleri görülebilir. Bölgesel lenf nodlarında %15-20 oranında tutulum eşlik edebilir. Hematojen yolla en sık akciğer, karaciğer ve daha nadir olarak beyin, kemik ve metastazları ortaya çıkabilir.

Prognostik Faktörler

Wilms tümöründe prognoz tanı anındaki histopatolojik özellikler, pre-operatif kemoterapiye yanıt, evre, yaş ve moleküler belirteçler ile ilişkilidir. İyi histolojili tümörler en iyi, yaygın anaplastik içeren kötü histolojili (anaplastik) tümörler en kötü prognoza sahiptir. Fokal anaplasti varlığı prognostik açıdan ara grubu oluşturur. Özellikle iki yaş altı olgularda prognoz daha iyidir. Evre ve yaş arttıkça prognoz kötüleşir. Kromozom 11p15, 1p ve 16q lokuslarındaki heterozigosit kaybı daha kötü prognozla (artmış relaps ve mortalite) ilişkilendirilmiştir.

TEDAVİ

Wilms tümöründe tedavi, evreleme, histoloji ve yapılabilir-se moleküler incelemeler ile belirlenen risk gruplamasına göre planlanır. Tedavide cerrahi, kemoterapi ve radyoterapinin kombinasyonu kullanıldığı multimodal yaklaşım uygulanmaktadır. Farklı yaklaşımlar olmakla birlikte amaç en az riskli tedaviyle en yüksek ve uzun süreli sağkalımı elde etmektir. NWTs grubu, öncelikle primer nefrektomi ve sonrasında adjuvan kemoterapi ve/veya radyoterapi verilmesini önerirken, SIOP grubu preoperatif kemoterapi sonrasında yapılacak cerrahi rezeksiyon ile histolojik tanı ve evrelemeye göre adjuvan tedavi planlanmasını önermektedir. NWTs yaklaşımında histolojik tanı ve tümörün yayılımı daha erken değerlendirilip, risk grubunun belirlenmesi ve benign lezyonların dışlanması söz konusu iken, SIOP yaklaşımı ile preoperatif kemoterapi sonrası özellikle cerrahi rezeksiyonun daha güvenli olması, tümör rüptürü olasılığının ve lokal radyoterapi ihtiyacının azalması ve yüksek riskli bazı olgularda kemoterapi yanıtına göre yoğun tedavilerden kaçınma fırsatının yakalanması hedeflenmektedir. İki yaklaşım arasında radyoterapi ve yoğun kemoterapi oranları arasında fark olmakla birlikte sağ kalım oranları benzerdir.

Cerrahi

Multidisipliner Wilms tümörü tedavisinin en önemli bileşeni cerrahi rezeksiyondur. Kemoterapi öncesi ya da sonrası tümörün tam ve zedelenmeden çıkarılması evreleme ve prognoz açısından çok önemlidir. Nefroüretrektomiye ek olarak renal hilus ve bölgesel lenf düğümü örneklemesi yapılması standart cerrahi yaklaşımdır. Pre-operatif görüntüleme bulgularında şüphe varsa cerrahi rezeksiyon sırasında diğer böbrek de değerlendirilmelidir. Tümör rüptürü ya da saçılması varlığı prognostik olarak önemli olduğundan mutlaka not edilmelidir.

Bilateral Wilms tümöründe cerrahinin hedef uzun dönem sağkalımdan ödün vermeden renal dokuyu korumak olduğundan hastanın klinik özelliklerine göre bireysel olarak planlanması önerilmektedir.

Radyoterapi

Wilms Tümörü oldukça radyosensitif bir tümördür. Radyoterapi ileri evre ve metastatik hastalık varlığında (Evre III ve IV) tümör bölgesine ve akciğer metastazlarına tüm akciğere yönelik olarak tedavi protokolünde yer almaktadır.

Kemoterapi

Farklı yaklaşımlar bulunmakla birlikte aktinomisin, vinkristine ek olarak ileri evrelerde doksorubisin, siklofosfamid ve etoposid içeren kemoterapi protollerinin etkinliği birçok çalışmada gösterilmiştir. Evre ve risk grubuna göre farklı sürelerde ve kombinasyonlarda kemoterapi uygulanmaktadır. Türk Pediatrik Onkoloji Grubu Derneği (TPOG) 1998 de başlattığı Ulusal Wilms Tümör çalışması protokolünde vena kavada trombüs varsa veya cerrah tümörü tam çıkartamayacağını bildirmiş ise 2'li ilaç ile 4 haftalık preoperatif tedavi verilerek tümör boyutu küçültülmeye veya trombüs kaybedilmeye çalışılır. Daha sonra cerrahi olarak tümör çıkartılıp histopatoloji ve evreye göre tedaviye devam edilir.

Ewing Sarkoma Tümör Ailesi: Kemik ve Yumuşak Doku Ewing Sarkomu, Periferik Primitif Nöroektodermal Tümörler

Cengiz Canpolat

Ewing sarkomu (ES) olarak bilinen patolojik süreç ilk olarak 1866 yılında Lucke tarafından tarif edilmiştir. 1921 yılında James Ewing tarafından endotelial myeloma olarak adlandırılan bu tümörün daha sonra birçok hücreye farklılaşabilme yeteneğini koruyan bir mezenkimal kök hücre ya da erken primitif nöroektodermal hücreden köken aldığı düşünülmüş ancak son yıllarda yapılan araştırmalar Ewing Sarkomunun nöral kaynaklı olduğunu ortaya çıkarmıştır. ES çoğunlukla kemiğin farklılaşmamış tümörü olarak ortaya çıkmasına rağmen yumuşak dokulardan da köken alabilmektedir (ekstraosseöz Ewing sarkomu EES). Bu antitenin daha da farklılaşmış şekli periferik primitif nöroektodermal tümör (pPNET) veya nöroepitelioma olarak bilinmektedir ve kemik ve yumuşak dokuların primer tümörü olarak kabul edilmektedir. Bütün bu tümörler Ewing Sarkoma Tümör Ailesi (ESTA) olarak adlandırılırken ve tek bir neoplastik antitenin spektrumu olarak tanımlanmaktadır.

ESTA (ES ve pPNET) çocukluk çağı ve adolesan dönemi içinde görülen kemiğe ait primer maliyn tümörler arasında ikinci sırada yer almaktadır ve primer kemik tümörlerinin %10'unu oluşturmaktadır. Yaşın altında beyaz çocuklarda hesaplanan insidansı bir milyonda 2.8'dir. Beyaz ırk dışındaki popülasyonda nadirdir ve birçok seride erkeklerde biraz daha sık görülmektedir. ESTA en sık yaşamın 2. on yılında ortaya çıkar. Hastaların neredeyse yarısı 10 ile 20 yaş arasındadır ve %80'i 20 yaştan küçüktür. Ender olarak 30 yaşın üzerinde veya çok küçük çocuklarda da görülebilir. Çevresel faktörler söz konusu olduğunda yapılan araştırmalar ESTA'nın etiolojisinde herhangi bir çevresel veya ailevi faktörün rolü olmadığını göstermiştir. Siyah ırkta ve Asya kökenli çocuklarda insidansı daha düşüktür. Familial kanser sendromları ile ilişkisi bildirilmemiştir. Ayrıca radyasyona maruz kalmanın da Ewing sarkomu oluşmasında etkili olmadığı bilinmektedir.

Bu tümörler küçük mavi yuvarlak hücreli tümörler grubundandır. Diğer küçük mavi hücreli tümörlerden ayırt etmek için immünohistokimyasal çalışmalar yapmak gerekir. Glikoprotein p30/32mic2 (CD99) boyası ESTA tanısını koymak için çok yardımcıdır. CD99 boyanması diğer tümörlerin aksine membranöz değil sitoplazmiktir.

Neredeyse tüm ESTA'ya ait tümörlerde 22q12 bölgesinde ki EWS genini ilgilendiren resiprokal bir translokasyon vardır. (11;22)(q24;q12) translokasyonu olguların %85-95'inde görülür. En sık görülen 2. translokasyon EWS-ERG t(21;22)(q22;q12)'ye tümörlerin %5-10'unda raslanmaktadır. Seyrek görülen 3. translokasyon ise sırasıyla EWS-ETV1 t(7;22)(p22;q12), EWS-EIAF t(17;22)(q12;q12) ve EWS-FEV t(2;22)(q33;q12)'dir. Bu tümör belirleyici kromozomal translokasyonlara ek olarak Trizomi 8, Trizomi 12; del(22), del(16q) ve del(1p36) gibi kromozom anomalilerine de rastlanır. Bu bozukluklar hastalığın uzak bölgelerde ortaya çıkması, relaps, hastalığın ilerlemesi gibi kötü prognoz belirleyici durumlarla ilişkili bulunmuşlardır.

ES kemiğin meduller kanalından çıkan bir tümördür. Tümörlerin %53'ü ekstremitelerden, %47'si ise santral aksisten kaynaklanır. Ekstremitte tümörlerinin %52'si distal %48'inin proksimal olduğu, santral aksis tümörlerinin %45'inin pelvesten, %34'ünün göğüs duvarından, %12'sinin omurga veya paravertebral bölgeden, %9'unun baş boyun bölgesinden çıktığı gösterilmiştir. pPNET'lerin %74'ü santral aksisten çıkarken bunların da %60'ının göğüs duvarı içinde veya etrafında olduğu bildirilmiştir. EES'nin ise %36'sının ekstremitelerden köken aldığı, geri kalanın ise santral aksisten çıktığı saptanmıştır. ES çoğunlukla yaşamın ikinci onyılında ortaya çıkar (medyan yaş 13). Olguların %3'ünden azı 3 yaşın altındaki çocuklarda görülür. Erkeklerde kızlardan daha sık rastlanır. Tanı anında belirti ve bulgular hem konstitüsyonel, hem de hastalığın çıktığı yer ile ilgilidir. Çoğunlukla ilk ortaya çıkan semptomlar primer tümör bölgesinde ağrı ve/veya şişliktir ve olguların %60 kadarında görülür. Ateş hastaların %20 kadarında görülürken patolojik kırıklar ise %16 hastada ortaya çıkar. Ateş tanının osteomyelit olduğunu düşündürebileceği için çoğu zaman tanının gecikmesine neden olan bir bulgudur. Ek olarak, lokalize sıcaklık artışı ve ödeme neden olacak şekilde bu tümörlerin içinde kanama ve nekroz da görülebilmektedir. Hastalık metastatik bölgelere ait belirtilerle de kendisini gösterebilir. Primer veya metastatik vertebra tümörüne sekonder kord basısının ilk belirtisi sırt ağrısı olabilir ve kalıcı nörolojik hasar gelişmeden acil değerlendirme ve müdahale gerektirir. Pelvis kemiklerinin primer ve metastatik tümörleri periferik sinir tutulumuna bağlı bacak ağrısına neden olabilir. Hastaların %25'inde tanı anında belirgin metastatik hastalık vardır. Metastazlar en sık hematogen yolla gerçekleşir ve çoğunlukla akciğerler, kemik ve kemik iliğine metastaz görülür. EES'de intraabdominal metastazlar meydana gelebilir. Bunlar sıklıkla peritona ve gastrointestinal sisteme olan metastazlardır. Merkezi sinir sistemi metastazları nadirdir ve %5'ten az hastada görülür.

Tanı için yapılması gereken ilk laboratuvar çalışmaları tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı, serum elektrolitleri, LDH, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, alkalen fosfataz, kalsiyum, fosfor, magnezyum, koagülasyon profili ve bilateral kemik iliği aspirasyon ve biyopsisidir. Eritrosit sedimentasyon hızı olguların %50'sinde yüksek bulunur. LDH düzeyinin yüksek olması kötü prognozu gösterir. RT-PCR ile periferik kanda ve kemik iliğinde tümör hücresi aranması da uygulanması gereken



Şekil 2 ♦ Düz kemikte Ewing sarkomuna ait soğan zarı görüntüsü.

18 Benign Tümörler

Kemiğin Benign Tümörleri

Ayhan Dağdemir

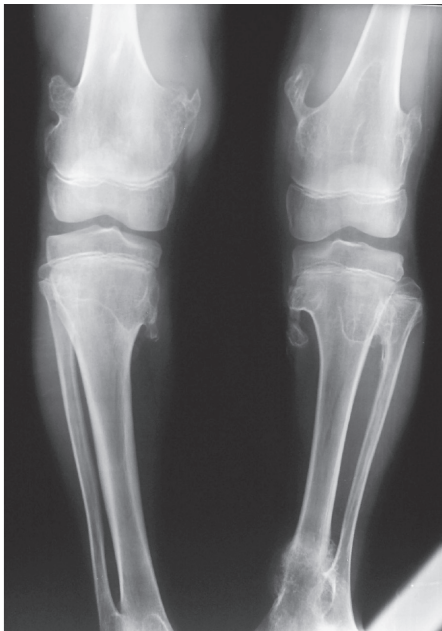
Çocuklarda primer kemik tümörleri nadirdir ve genellikle de benign karakter taşır. Benign kemik tümörleri, kemiğin içinde ve etrafında yer alan osteoid doku, kartilaj, fibröz doku, yağ dokusu, vasküler ve nöral yapıları içeren mezenkimal dokulardan köken alan ve maliyen özellik göstermeyen tümörlerdir. Histolojik olarak benign olsalar bile, sinir basısı gibi hayatı tehdit eden bir tabloya neden olabilirler. Ayrıca daha nadir olmasına karşın maliyen kemik tümörlerinin ayırıcı tanısında yer almaları nedeniyle de önemlidirler. Kemiğin benign tümör ve tümör benzeri lezyonları köken aldığı dokuya göre Tablo 1'deki gibi sınıflandırılır.

Kemik tümörü olan bir olguda yaş, semptomların tipi, süresi, tümörün yerleşim yeri, boyutu, travma öyküsü ve konstitusyonel semptomlar ayırıcı tanıda önemli yer tutar. Benign lezyonlar genellikle ağrısızdır. Buna karşın gece uykudan uyandıran ağrı maliyensi şüphesini doğurur. Benign tümörler göreceli olarak çok yavaş büyüme eğilimindedir ancak anevrizmal kemik kisti gibi benign bir patolojinin maliyen tümörlerden çok daha hızlı büyüme gösterebileceği de unutulmamalıdır. Benign lezyonların çoğu tesadüfen ya da patolojik kırığa neden olması nedeniyle saptanırlar. Fizik muayene ve direkt grafi ile tümörün yerleşim yerinin saptanması ayırıcı tanıya ulaşmada önemlidir. Büyük lezyonların küçük olanlara göre maliyen olma şansı daha yüksektir. Benign lezyonların çoğu tesadüfen çekilen direkt grafilerde saptanır ve olguların %80-90'ında ileri incelemeye gerek kalmaksızın tanı konulmaktadır. Direkt grafide tanı konulama-

Tablo 1 • Kemiğin Benign Tümör ve Tümör Benzeri Lezyonları

Benign Tümörler	Tümör Benzeri Lezyonlar
Kemik üreten tümörler	Fibro-oseoz lezyonlar
Osteom	Nonosifiye fibrom
Osteoid osteom	Fibröz displazi
Osteoblastom	Osteofibröz displazi
Kıkırdak üreten tümörler	Periosteal desmoid
Enkondrom	Kistik lezyonlar
Osteokondrom	Basit kemik kisti
Periosteal kondrom	Anevrizmal kemik kisti
Kondroblastom	Epidermoid kist
Kondromiksoid fibrom	Subkondral kist
Bağ dokusu tümörleri	Intraoseos gangliyon
Desmoplastik fibrom	Dev hücre içeren lezyonlar
Benign fibröz histiyositom	Dev hücreli tamir
Osifiye fibrom	granulomu
Miksom	Brown tümör
Lipom	Pigmente villonodüler
Vasküler tümörler	sinovit
Hemanjiyom	Diğer
Lenfanjiyom	Eozinofilik granulom
Glomus tümörü	Psödötümörler
Diğer	
Dev hücreli tümör	
Ameloblastom	

yan ya da şüpheli olgularda incelenmesi gereken bir sonraki inceleme bilgisayarlı tomografi (BT)'dir. BT ile kemik lezyonunun dansitesinin ölçülmesi, çevre kansellöz ve kortikal kemiğin durumu, lezyonun içinde direkt grafide görülemeyen kalsifikasyon ve osifikasyonların değerlendirilmesi mümkündür ve biyopsi yerinin kararlaştırılmasında yararlıdır. Özellikle maliynite şüphesi olan olgularda manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yumuşak dokulara yayılım, kemik iliği tutulumu, eklem invazyonu ve skip metastaz araştırılmasında yararlıdır. Kemik sintigrafisi



Şekil 1 ♦ Osteokondrom (eksositoz): Saplı veya geniş tabanlı projeksiyon şeklinde görülebilir (Prof. Dr. Mustafa Bekir Selçuk, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji AD, özel arşivinden alınmıştır)

Poliovirus aşıları: Canlı OPV kemoterapi ve radyoterapi alan hastalarda ve aynı evde yaşayanlarda kontrendikedir. IPV kemoterapi alan hastalarda DBT ile birlikte verilebilir ve yanıt oluşturur. Primer aşılması eksik olanlar IPV ile gerekli zamanlarda aşılanabilir. Tedavi kesiminden 6 ay sonra IPV veya OPV ile aşılama tamamlanır. Önceden aşılanmış olanlarda tedavi kesiminden 6 ay sonra rapel doz önerilir.

Kızamık, kızamıkçık, kabakulak aşıları: Kemoterapi ve radyoterapi alan hastalarda kontrendikedir. Splenektomili hastalarda uygulanabilir. Tedavi bitiminden 6 ay (3-12 ay) sonra eksik dozlar tamamlanır, aşıları olanlara rapel doz yapılır. Aynı evde yaşayanların aşılanması önerilir. Kızamık ile (döküntüden 5 gün önce ve döküntü başladıktan 4 gün sonrasına kadar olan sürede) temas öyküsü olan hastada immunglobulin 0.5 ml/kg IM (maks. 15 ml ve her bir enjeksiyon bölgesi için maks 3 ml) temastan sonraki ilk 6-14 günde önerilmektedir. Kızamık immunglobulin yoksa IVIG 400mg/kg IV önerilir.

Suçiçeği aşısı: Su çiçeği aşısı 2013 yılında ulusal aşı takvimimize alınmıştır ve Ocak 2012 ve sonrasında doğan bütün çocukları kapsayacak şekilde başlatılmış olan suçiçeği aşısı, 12. aydaki tüm çocuklara tek doz olarak uygulanmaktadır. Kemoterapi ve radyoterapi sırasında yapılması önerilmemektedir. Ancak yüksek riskli ve rutin aşılanmanın olmadığı toplumlarda kemoterapi sırasında yapılması düşünülebilir. En az 12 aydır remisyonda olan ve lenfosit sayısı $> 0.7-1.0 \times 10^9/L$ ve trombosit sayısı $> 100 \times 10^9/L$ olan hastalarda suçiçeği aşısı ile aşılanmanın etkili ve güvenilir olduğu bildirilmiştir. Ancak etkili antiviral ajanların varlığı ve ALL tanısı ile idame tedavisi alan hastalarda mortalite riskinin düşük olması nedeniyle aşılama için kemoterapinin tamamlanmasını beklemenin daha güvenilir bir yaklaşım olduğu bildirilmektedir. Kemoterapi bitiminden 6 ay sonra rapel doz veya aşılama yapılabilir. Aynı evde yaşayanların aşılanması önerilir. Suçiçekli biri ile (döküntü başlamadan 2 gün önce veya tüm döküntüleri kabuklanmamış kişi ile karşılaşma) temas öyküsü olan hastalarda ilk 96 saat içinde VZIG, 125 ünite/10 kg ilk 10-40 kg için; >40 kg, 625 ünite IM (her enjeksiyon alanına maks. 2.5 ml) veya 0.2 ml/kg IM (maks 10 ml) önerilmektedir. Ancak Amerika ve İngiltere Kılavuzları bu süreyi 10 güne kadar uzatarak temastan sonraki ilk 4-10 günde VZIG verilmesini önermektedirler. Eğer VZIG bulunamıyorsa IVIG 400 mg/kg IV verilebilir. Temastan 96 saat sonra veya Amerikan ve İngiliz kılavuzlarına göre temastan sonraki 7-10 günde daha öncesinde VZIG veya IVIG verilmemişse 4x20 mg/kg asiklovir (maks 800 mg) 7-14 gün boyunca önerilir.

Sonuç olarak, kemoterapi alan hastalarda canlı aşılar dışında inaktive aşılarla pimer aşı şemasının sürdürülmesi (tedavinin daha az yoğunlukta olduğu dönemlerde örneğin ALL'de idame tedavisi sırasında), kemoterapisi biten hastalarda eksik aşılardan tamamlanması veya primer serisi tamamlanmış aşılara birer doz rapel eklenmesi uygundur. Rapel doz kararı için titre ölçümüne gerek yoktur.

Kemoterapi alan hastalarda aile bireylerinin aşılanması: Kemoterapi alan hastalarda ailede bireylerinin aşılanması kontrendike değildir. Seronegatif olan aile bireylerinin hem inakti-

ve hem de canlı aşılarla aşılanması önerilmektedir. Ancak aile bireylerinin oral polio yerine inaktive polio aşısı ile aşılanması gerekmektedir. Kansere hastalarında influenzanın yüksek morbidite ve ciddi komplikasyon yaratma riski nedeniyle tüm aile bireylerinin sezon sırasında epidemi başlamadan aşılanmaları önerilmektedir. Suçiçeğinin immün sistemi baskılanmış kişilerde yaratacağı ciddi riskler düşünüldüğünde suçiçeği geçirmemiş olan veya seronegatif aile bireylerinin suçiçeğine karşı aşılanması önerilmektedir. Aşı suşunun aşılanmış kişiden bulaşma riski ancak aşı sonrası döküntü gelişmesi sonucu olabilir. Böyle bir durumda aşılanmış bireyle temasın engellenmesi yeterlidir.

KAYNAKLAR

- Agrawal AK. Immunization Practice in Pediatric Oncology. In: Feusner JS, Hastings CA, Agrawal AK, eds. Supportive Care in Pediatric Oncology: A Practical Evidence-Based Approach. Springer Berlin Heidelberg 2015: Chapter 16;261-282.
- Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and control of Haemophilus influenzae type b disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep. 2014;63(RR-1):1-14.
- Cesaro S, Giacchino M, Fioredda F, Barone A, Battisti L, Bezzio S, Frenos S, De Santis R, Livadiotti S, Marinello S, Zanazzo AG, Caselli D. Guidelines on vaccinations in paediatric haematology and oncology patients. Biomed Res Int. 2014;2014:707691.
- Ercan TE, Soykan LY, Apak H et al. Antibody titers and immune response to diphtheria-tetanus-pertussis and measles-mumps-rubella vaccination in children treated for acute lymphoblastic leukemia. J Pediatr Hematol Oncol 2005;27:273-277
- Esposito S, Cecinati V, Brescia L et al. Vaccinations in children with cancer. Vaccine. 2010a; 28:3278-3284.
- Hastings C. Immunization. In: Altman AJ (ed). Supportive Care of Children with Cancer. Baltimore: The Johns Hopkins University Press, 2004:13-24.
- Ruggiero A., Battista A., Coccia P., Attin`a G., and Riccardi R. "Howto manage vaccinations in childrenwith cancer." Pediatric Blood and Cancer. 2011;57:1104-1108.
- Sartori AMC., "A review of the varicella vaccine in immunocompromised individuals" International Journal of Infectious diseases. 2004;8: 259-270.
- Van Tilburg CM, Bierings MB, Berbers GA et al () Impact of treatment reduction for childhood acute lymphoblastic leukemia on serum immunoglobulins and antibodies against vaccine-preventable disease. Pediatr Blood Cancer 2012;58:701-707.
- Van Tilburg CM, Sanders EA, Rovers MM et al. Loss of antibodies and response to (re-)vaccination in children after treatment for acute lymphocytic leukemia: a systematic review. Leukemia 2006;20:1717-1722.
- van Tilburg CM, Sanders EAM, Rovers MM, Wolfs TFW, Bierings MB. Loss of antibodies and response to (re-)vaccination in children after treatment for acute lymphocytic leukemia: a systematic review. Leukemia 2006;20:1717-1722.
- van Tilburg CM, van Gent R, Bierings MB et al., "Immune reconstitution in children following chemotherapy for haematological malignancies: a long-term follow-up," British Journal of Haematology. 2011;152: 201-210.

ARADIĞINIZ TÜM TIP KİTAPLARI BU ADRESTE



www.guneskitabevi.com

GENEL DAĞITIM

GÜNEŞ TIP KİTABEVLERİ

ANKARA

M. Rauf İnan Sokak No: 3
06410 Sıhhiye / Ankara
Tel: (0312) 431 14 85 • 435 11 91-92
Faks: (0312) 435 84 23

İSTANBUL

Gazeteciler Sitesi Sağlam Fikir Sokak
No: 7 / 2 Esentepe / İstanbul
Tel: (0212) 356 87 43
Faks: (0212) 356 87 44

KADIKÖY

Rasimpaşa Mah. İskele Sokak
No: 4 / A Kadıköy / İstanbul
Tel&Faks: (0216) 546 03 47



Türkiye'nin her yerinden...

0505 734 13 13

