

Yurdakök **PEDİATRİ**

Editör

MURAT YURDAKÖK

Kısım 9: Kalıtsal Metabolizma Hastalıkları

Kısım Editörü

TURGAY COŞKUN

Kısım 8: Beslenme

Kısım Editörü

H. SERAP SİVRİ



**GÜNEŞ TIP
KİTABEVLERİ**

Yurdakök
PEDİATRİ

Yurdakök **PEDİATRİ**

Editör

Murat Yurdakök

Hacettepe Üniversitesi
Çocuk Sağlığı Enstitüsü Müdürü
Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Profesörü



**GÜNEŞ TIP
KİTABEVLERİ**

Yurdakök PEDIATRİ

Copyright © 2017

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.

Cilt 1 ISBN: 978-975-277-664-7
Cilt 2 ISBN: 978-975-277-665-4
Cilt 3 ISBN: 978-975-277-666-1
Cilt 4 ISBN: 978-975-277-667-8
Takım ISBN: 978-975-277-663-0

Yayıncı ve Genel Yayın Yönetmeni: Murat Yılmaz

Genel Yayın Yönetmeni Yardımcısı: Polat Yılmaz

Yayın Danışmanı ve Tıbbi Koordinatör: Dr. Ufuk Akçıl

Dizgi - Düzenleme: İhsan Ağın

Kapak Tasarımı: İhsan Ağın

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 İnönü 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

KARTAL ŞUBE

Cevizli Mahallesi Denizler Cad.
No: 19/C Kartal / İstanbul
Tel&Faks: (0216) 546 03 47

www.guneskitabevi.com
info@guneskitabevi.com



*Anadolu'da Çocuk Hekimliğinin
Aydınlanmasına Çalışmış Kişilerin
Aziz Hatıralarına ...*

TEŞEKKÜR ve SUNUM

Bu kitap bilgi, emek ve zamanlarını paylaşan yazarların eseridir. Onların gayretleri olmasaydı böyle bir eser ortaya çıkamazdı. Başta Kısım Editörleri olmak üzere tüm yazarlara teşekkürlerimi ve tebriklerimi sunuyorum.

Kitabın Türk Tıbbı'na kazandırılması için büyük destek veren Güneş Tıp Kitabevleri sahibi Murat Yılmaz ile kitabın dizim ve düzenlenmesindeki titiz çalışmalarından ötürü İhsan Ağın'a teşekkür ederim.

Baş Yapıt

Bu kitap benim ve Türk Hekimliği için Başyapıt (**Opus Magnum**) niteliğindedir. Hacettepe Üniversitesi'nde geçen yaşamım boyunca çok sayıda genel pediatri kitabının Türkçeye kazandırılmaları için Çeviri Editörü olarak çalıştım. Bunlardan en önemlileri arasında “*Rudolph's Fundamentals of Pediatrics*, 2002” (Ankara: Güneş Kitabevi, 2002), “*Pediatric Pearls: The Handbook of Practical Pediatrics*, 2002” (Ankara: Güneş Kitabevi, 2004), “*Osborn's Pediatrics*, 2007” (Ankara: Güneş Kitabevi, 2007), “*Pocket Essentials of Paediatrics*, 2006” (Ankara: Güneş Kitabevi, 2007), “*Tutorials in Paediatric Differential Diagnosis*, 2005” (Ankara: Güneş Kitabevi, 2008), “*First Aid for the Pediatric Board*, 2011” (Ankara: Güneş Kitabevi, 2011), “*Rudolph's Pediatrics*, 2011” (Ankara: Güneş Kitabevi, 2013), “*Nelson Essentials of Pediatrics*, 2015” (Ankara: Güneş Kitabevi, 2017) sayılabilir. Ancak en büyük arzum, bilgili ve deneyimli hekimlerle Türkçe telif bir eser hazırlamaktır. İki yıla yakın bir sürede yoğun çalışmalar sonucunda başarıya ulaşıldı. **297'si profesör, 129'u doçent olan 604 yazarın hazırladığı 753 bölümde, 1728 tablo, 2123 şekil içeren 5400 sayfalık anıtsal bir dev eser ortaya çıktı.**

Neden Türkçe Kitap?

Ülkemizde bir Türkçe pediatri kitabının hazırlanmasının nedenini günümüzden 500 yıl önce Anadolu'da yaşamış üç hekim yazdıkları kitapların önsözlerinde yeterince açıklar. Ahmed el-Mardani (ö. 1420²) “*Kitâbu'l-Müntehâb fi't Tıbb*” adlı eserinin önsözünde “*Tıp ulu bir ilim olup, kaideleri sayılamayacak kadar çok olduğundan günümüzün hekimleri onu öğrenmeye yeteri kadar gayret göstermiyorlar ... hassaten memâlik-i Rûm'da (Anadolu'da), zirâ hâzık (işinin ustası) tabîbler az kaldı. Ve dahı tıbbın mu'teber kitâbları vardır Arabidür ya Pârisidür ve Türkî dilince bir müfid (faydalı) kitâb yoktur, tâ kim Müslümanlar ondan haz ve fâyide alalar ve derdlerine dermân bulalar.*” der.¹

Şerafeddin Sabuncuoğlu (1385-1468²) “*Cerrahiyetü'l-Hâniye*” adlı kitabının önsözünde “*Bu kitâbı Türkî yazdum*

şol ecilden oldu kim kavm-i Rum Türkî dilin söylerler ve bu asrun dahı cerrâhlarınun ekseri ümmilerdür (okuma yazma bilmezler) ve ohıyanları dahı Türkî kitâblar ohurlar” der. Sabuncuoğlu Cürcani'nin (1042-1137) Farsça yazılmış “*Zahîre-i Harzemşâhi*” adlı eserinin son bölümü olan Akrabadin kısmını Türkçeye çevirerek önsözünde “*Zirâ ki ilm-i tıbbung kitâbları Pârsî ve Tâzî (Arap) dilinde dizilmiştir. Rum ehlinün ekseri Arabî ve Pârsî dilin bilmeyüp âciz ve âtl (faydasız) olmuşlardı*” diyerek eserini Türkçe yazmasının nedenini açıklamıştır.²

Aynı yüzyılda yaşamış Eşref bin Muhammed “*Haza'inü's Sa'adat*” adlı eserinin önsözünde “*Uşbu kitâbı Türk dilince cem eyledüm ... Zirâ bu vilâyetde söylenen sırf Türkîdür ... Halka kendü dilince söz kim ma'nidâr ola*” der.³

Küçük (pulmoner) kan dolaşımını tanımlayan İbni Nefis'in (1210-288) en tanınmış eseri “*Mûcez*”i Türkçeye çeviren (1531) Edirne Darüşşifası Baştabibi Ahmet bin Kemal'in kitabın başına koyduğu şiirdeki şu mısralar da anlamlıdır:⁴

*Murâdım oldu Türki dilde nakli
İde herkes okuyup istifâde
Bulâ derde şifâ ile murâde*

Nasıl Bir Türkçe?

Tıp terimlerini yazılı metin getirenlerin iki önemli görevi vardır. Bunlardan birincisi dilimizin Türkçeleştirilmesine katkıda bulunmaktır. Bunu yaparken yaşayan diller arasında sözcük alışverişinin önüne geçilemeyeceği ve halkın kabul ederek kullandığı bütün sözcüklerin Türkçe olduğunu unutulmamalı; geçmişle olan kültürel ve bilimsel bağlarımızı koparmadan, yeni terimlere mümkün olduğunca Türkçe karşılıklar aranmalı; ancak bizim bile benimsemediğimiz yapmacık terimleri ortaya atıp, bunların herkes tarafından benimsenmesi hayalinden kendimizi kurtarmalıyız.⁵

Küreselleşme adı verilen süreç, İngilizce sözcüklerin özümşenmeden hızla dilimize girmesine, dil kirliliğine neden oluyor. Bu sözcüklerin çoğu günlük İngilizcede kullanılan sözcükler. Anlatmak istediğini anlatamadığı gerekçesiyle (daha doğrusu yeterli Türkçe bilmediği için) İngilizce sözcükleri daha fazla kullananlar var. Bunların konuştuğu dile “*Hollywood Türkçesi*” ya da “*Türkilizce*” deniyor.⁶

Türkçe tam olarak değil, büyük ölçüde yazıldığı gibi okunan bir dildir. Hiçbir dil konuşulduğu gibi yazılmaz; ancak Türkçede yazı ve konuşma dilleri arasındaki ayrım, öteki dillere göre daha azdır. Değişik şivelerin

yazımlarının büyük ölçüde aynı olduğunu hatırlayalım; bu yabancı sözcüklerin yazımı için de geçerlidir.^{7,8} Dilimizde kullanılmakta olan yabancı sözcüklerin söylenişi kişiden kişiye değiştiğinden herkes kendi söylediği şekilde yazmaya çalışınca metinlerde büyük karmaşa ortaya çıktığından düzeltme ve düzenleme yapılmaya çalışılmıştır.

Bize düşen ikinci görev, Türkçemizi iyi kullanmak, onun kurallarına bağlı kalmak, yozlaşmasına yol açabilecek girişimlerden uzak durmaktır. “Doğru Yazı”, anlatmak istediğini dil kurallarına uygun anlatan yazıdır. Bir konu, doğru olarak değişik biçimlerde yazılabilir. “İyi Yazı” bu biçimler arasında, en uygunu, en beğenilecek olanıdır. “Güzel Yazı” ise yazın sanatının ustalarının ürünleridir. Özel yetenek isteyen güzel yazmak, herkesden beklenmez. Ancak doğru ve iyi yazmak, belli bir eğitim görmüş görmüş herkesden beklenir.⁵

Sunulan kitapta bunlara dikkat edilmeye, yazılar arasında bütünlük ve ahenk sağlanmaya çalışılmışsa da tam olarak başarıya ulaşıldığı söylenemez. Ancak okuyucuların konu ile ilgili daha fazla bilgi sahibi olmak istediklerinde başvuracakları kaynakların hemen hepsi PubMed’den kontrol edilmiştir.

Neden “Pediatri” Sözcüğü?

Yanıt; tamamen pratik amaçlı olduğundan. En uygunu “Çocuk Hekimliği Bilgileri” olabilirdi. Çocuk hekimliği yerine kullanılan “pediatri” (İngilizce “paediatrics”, ABD İngilizcesi “pediatrics”, Almanca “pädiatrik”, Fransızca “pédiatrie”) sözcüğü kökenini Klasik Yunancada “pais, paedos” (çocuk) ve “iatrike” (tıp) ya da “iatros” (hekim) sözcüklerinden alır.⁹ Türkçede günlük kullanımda pediatri ‘terim anlamlı’ bir sözcüktür; “Çocuk Hekimliği Bilgileri” şeklindeki üç sözcüğü, tek bir sözcükle karşılanır.

İngilizce kaynaklarda “çocuk hekimi” (pediatrician) anlamında “pediatrist” sözcüğünün çok seyrek kullanıldığı görülür. Bu sözcüğün Türkçe olarak da kullanılması uygun olmadığı kanısındayım. Nedeni özellikle yurt dışında yanlışlıkla “pederast” (“pederasti”-erişkin ve genç erkekler arasındaki cinsel ilişki- yapan) olarak anlaşılabilirliği.

Neden Basılı Kitap?

Günümüzde tıp kitapları klasik kağıda basılı, CD-ROM ve Internet üç şekilde bulunuyor. Basılı olan şeklin hazırlanması hem daha uzun zaman alıyor, hem de pahalı.¹⁰ CD-ROM ve/veya internet ortamından ulaşılabilen kitaplarda geleneksel tıp kitaplarından farklı olarak görüntüler ve videolar yer almakta.¹¹ Bunun yanı sıra klasik basılı kitapların içerdikleri bilgilerin güncellenmesi için ortalama beş yılda bir yenilenmesi gerekiyor. Buna karşılık Internet ortamında bulunan kitapların içeriği sürekli ve kolayca değiştirilebildiğinden “yaşayan kitaplar”

halinde.¹² İçeriklerine akıllı telefonlarla bile anında ulaşılabilen bu kitaplarda en büyük sorun yazıların kaynağı ve güvenilirliği. Bu nedenle deneyimli hekimler tarafından hazırlanan klasik kitaplar hâlâ önemini korumakta.¹³

Sunduğumuz bu kitap gibi dev eserlerin taşınmalarının bile sorun olduğu ve mutlaka dijital ortamda da bulunmalarının zorunluğu bir gerçek. Sorun tamamen ekonomik. Çünkü basılı ya da dijital kitap yayınlayan yayınevlerinde metinlerin dizilmesi ve düzenlenmesi, bunun için de para ve emek harcanması gerekmektedir. Dijital ortamdaki her şeye bedava sahip olma düşüncesinden vazgeçilmesi tek çözüm.

Bugüne kadar yayınlanmış en kapsamlı ve en hacimli Türkçe tıp kitabını beğeninize sunuyorum.

Yararlı olacağı umuduyla; gayret bizden, hatalarımızda hoşgörü ve çalışmalarımıza takdir sizden; başarı hepimizden...

Selam, Sevgi ve Saygılarımla,

Murat Yurdakök

Kaynaklar

1. Kara MA, Öztay B. Anadolu’daki ilk Türkçe tıp kitaplarında terimler üzerine. <https://www.academia.edu/16894910> (erişim: 12 Ağustos 2016).
2. Yavuz K. XIII-XVI. asır dil yadigarlarının Anadolu sahasında Türkçe yazılış sebepleri ve bu devir müelliflerinin Türkçe hakkındaki görüşleri. *Türk Dünyası Araştırmaları* 1983; (27): 9-57.
3. İlhan N. Eşref Bin Muhammed ve Hazâ’inu’s-Sa’adât’inin imla ve ses bilgisi özellikleri. *Fırat Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi* 2000; 10: 79-92.
4. Kurdoğlu VB. Şair Tabipler. İstanbul: Baha Matbaası, 1967: 83,84.
5. Yurdakök M. Pediatrik Terminoloji. Ankara: Hacettepe Pediatri Eğitimi Geliştirme ve Destekleme Derneği Yayını, 2002.
6. Atmaca NS. Türk tıp dili niçin özleştirilmelidir? *Güncel Gastroenteroloji* 2014; 18: 390-400.
7. Alpay N. Dilimiz, Dillerimiz (4. Baskı). İstanbul Metis Yayınları, 2016: 13,14,19,30,158,165.
8. Erten A. Tıp Terminolojisi ve Tıp Metinleri Çevirisi (3. Baskı). Ankara: Seçkin Yayınları, 2016: 69.
9. Pearn J. Paediatrics: the etymology of a name. *Arch Dis Child* 2011; 96: 759-763.
10. McCombs B. Medical textbooks: Would you like paper or plastic? *CJRM* 2000; 5: 38-39.
11. Santer DM D’Alessandro MP, Huntley JS, Erkonen WE, Galvin JR. The multimedia textbook. A revolutionary tool for pediatric education. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1991; 148: 711-715.
12. Myrberg C, Wiberg N. Screen vs. paper: what is the difference for reading and learning?. *Insights* 2015; 28: 49-54.
13. Shahab S, Rodrigues M, Maxwell S, Mason K, Gimzewska M, Qureshi Z. Flipped publishing: a new paradigm for medical textbooks. *Res Medica* 2015; 23: 92-94.

YAZARLAR

Ayhan Abacı

Pediatric Doçenti
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı, İzmir

Zehra Yavaş Abalı

Pediatric Uzmanı
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı, İstanbul

A. Şebnem Soysal Acar

Psikoloji Doçenti
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, Ankara

Mehtap Acar

Pediatric Uzmanı
Dr. Sami Ulus Kadın Doğum Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara

Betül Acunaş

Pediatric Profesörü
Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Neonatoloji Bilim Dalı, Edirne

Simin Ada

Dermatoloji Doçenti
Acıbadem Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu, İstanbul

İbrahim Adaletli

Radyoloji Profesörü
İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

Şule Afşar

Dermatoloji Doçenti
İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Deri ve Zührevi Hastalıklar Bölümü, İzmir

Sebahat Yılmaz Ağıladioğlu

Pediatric Doçenti
Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı, Denizli

Taner Akar

Adli Tıp Doçenti
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Adli Tıp Anabilim Dalı, Ankara

Ayşegül Akarsu

Pediatric Araştırma Görevlisi
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

Hilal Akbaş

Pediatric Araştırma Görevlisi
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

Ramazan Akcan

Adli Tıp Doçenti
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Adli Tıp Anabilim Dalı, Ankara

Meltem İleri Akçaboy

Pediatric Uzmanı
Dr. Sami Ulus Kadın Doğum Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara

Mustafa Akçakuş

Pediatric Profesörü
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Neonatoloji Bilim Dalı, Antalya

Zuhal Akçören

Pediatric Doçenti
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Pediatric Patoloji Ünitesi, Ankara

Devrim Akdemir

Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Doçenti
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

Sinem Akgül

Pediatric Doçenti
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Ergen Sağlığı Bilim Dalı, Ankara

İlke Mungan Akın

Pediatric Doçenti
İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi, İstanbul

Devrim Akıncı

Radyoloji Profesörü
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı, Ankara

Mete Akisu

Pediatric Profesörü
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Neonatoloji Bilim Dalı, İzmir

Serap Aksoylar

Pediatric Profesörü
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Onkolojisi Bilim Dalı, İzmir

Sadık Akşit

Pediyatri Profesörü
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Sosyal Pediyatri Bilim Dalı, İzmir

Dilek Aktaş

Emekli Tıbbi Genetik Profesörü
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı,
Ankara

M. Umut Akyol

Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Profesörü
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz
Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

Canan Akyüz

Pediyatri Profesörü
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Çocuk Onkolojisi Bilim Dalı, Ankara

Yasemin Alanay

Pediyatri Profesörü
Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Çocuk Genetik Bilim Dalı, İstanbul

Dursun Alehan

Pediyatri Profesörü
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Çocuk Kardiyolojisi Bilim Dalı, Ankara

Didem Aliefendioğlu

Pediyatri Profesörü
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Neonatoloji Bilim Dalı, Kırıkkale

Mehmet Alikışifoğlu

Tıbbi Genetik Profesörü
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı,
Ankara

Derya Ufuk Altıntaş

Pediyatri Profesörü
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Hastalıkları Bilim
Dalı, Adana

Nahide Kutbay Altuğ

Pediyatri Doçenti
Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Çocuk Kardiyolojisi Bölümü, Ankara

Şakir Altunbaşak

Pediyatri Profesörü
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, Adana

Ozan Altun

Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Uzmanı
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz
Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

Fatih Andıran

Çocuk Cerrahisi Profesörü
Ankara

Ahmet Anık

Pediyatri Yardımcı Doçenti
Adnan Menderes Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı, Aydın

Banu Anlar

Pediyatri Profesörü
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, Ankara

Zehra Serap Arıcı

Pediyatri Uzmanı
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Çocuk Romatolojisi Bilim Dalı, Ankara

Ayşe Engin Arısoy

Pediyatri Profesörü
Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Neonatoloji Bilim Dalı, Kocaeli

Saadet Arsan

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

Ayşe Tana Aslan

Pediyatri Profesörü
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara

Yakup Aslan

Pediyatri Profesörü
Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları Anabilim Dalı Neonatoloji Bilim Dalı, Trabzon

Nilgün Atakan

Dermatoloji Profesörü
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar
Anabilim Dalı, Ankara

Hatice Tuba Atalay

Göz Hastalıkları Uzmanı
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı,
Ankara

Yıldız Atalay

Pediyatri Profesörü
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Neonatoloji Bilim Dalı, Ankara

Ece Ataman

Uzman Psikolog
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Ergen Sağlığı Bilim Dalı, Ankara

Begüm Atasay

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

Erman Ataş

Pediyatri Doçenti
Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Hematolojisi ve
Onkolojisi Bölümü, Ankara

Burcu Berberoğlu Ateş

Çocuk Gastroenterolojisi Uzmanı
Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji ve Onkoloji
Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Gastroenterolojisi Bölümü,
Ankara

Tahir Atik

Pediatric Uzmanı
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Çocuk Genetik Bilim Dalı, İzmir

H. Atıl Atilla

Ortopedi ve Travmatoloji Uzmanı
Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Mevki Binası,
Ankara

Huban Atilla

Göz Hastalıkları Profesörü
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı,
Ankara

Canan Ayabakan

Pediatric Profesörü
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Çocuk Kardiyolojisi Bilim Dalı, İstanbul

İnci Ayan

Pediatric Profesörü
Acıbadem Maslak Hastanesi Çocuk Onkolojisi Bölümü, İstanbul

Aylin Ayaz

Beslenme ve Diyetetik Doçenti
Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve
Diyetetik Bölümü, Ankara

Nuray Aktay Ayaz

Pediatric Doçenti
Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Çocuk Romatolojisi Bölümü, İstanbul

Zehra Aycan

Pediatric Profesörü
Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı,
Ankara

Yusuf Aydemir

Çocuk Gastroenterolojisi Uzmanı
Eskişehir Devlet Hastanesi Çocuk Gastroenterolojisi Bölümü,
Eskişehir

Adem Aydın

Pediatric Profesörü
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları Anabilim Dalı Sosyal Pediatric Bilim Dalı, İzmir

Burça Aydın

Pediatric Doçenti
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Çocuk Onkolojisi Bilim Dalı, Ankara

Emine Aydın

Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanı
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum
Anabilim Dalı Perinatoloji Bilim Dalı, Ankara

Halil İbrahim Aydın

Pediatric Profesörü
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Çocuk Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara

Murat Aydın

Pediatric Profesörü
Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı,
Samsun

Ömer Faruk Aydın

Pediatric Profesörü
Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, Samsun

Yeşim Aydınok

Pediatric Profesörü
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Bilim Dalı, İzmir

Sultan Durmuş Aydoğdu

Pediatric Profesörü
Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Metabolizma Hastalıkları Bilim
Dalı, Eskişehir

Büşra Sultan Aydos

Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Uzmanı
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı
ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

Ayşenur Kaya Ayyun

Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Hastalıkları Uzmanı
Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Alerji
Hastalıkları Bölümü, İstanbul

Canan Ayyun

Pediatric Profesörü
Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları Anabilim Dalı Neonatoloji Bilim Dalı, Samsun

Kübra Aykaç

Pediatric Uzmanı
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara

H. Hakan Aykan

Pediatric Uzmanı
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Çocuk Kardiyolojisi Bilim Dalı, Ankara

Ebru Aypar

Pediatric Doçenti
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Çocuk Kardiyolojisi Bilim Dalı, Ankara

A. Berna Aytaç

Gelişim Psikolojisi Öğretim Görevlisi
Hacettepe Üniversitesi Edebiyat Fakültesi Psikoloji Bölümü,
Ankara

Deniz Çağdaş Ayvaz

Pediatric Doçenti
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Çocuk İmmünolojisi Bilim Dalı, Ankara

İnci Bajin

Pediatric Uzmanı

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Çocuk Onkolojisi Bilim Dalı, Ankara

Ayşin Bakkaloğlu

Emekli Pediatric Profesörü

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Çocuk Nefrolojisi Bilim Dalı, Ankara

Necati Balamtekin

Pediatric Doçenti

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı
ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Gastroenterolojisi Bilim Dalı,
Ankara

Hüseyin Balandız

Adli Tıp Uzmanı

Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Adli Tıp Polikliniği,
Ankara

Mehmet Cihan Balcı

Çocuk Metabolizma Hastalıkları Uzmanı

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

Zeynep Balık

Pediatric Araştırma Görevlisi

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı, Ankara

Zeren Barış

Pediatric Uzmanı

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Çocuk Gastroenterolojisi Bilim Dalı, Ankara

Kenan Barut

Çocuk Romatolojisi Uzmanı

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

Esra Baskın

Pediatric Profesörü

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Çocuk Nefrolojisi Bilim Dalı, Ankara

Firdevs Baş

Pediatric Profesörü

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı,
İstanbul

Serpil Baş

Pediatric Uzmanı

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı, İstanbul

Sevgen Tanır Başaranoğlu

Pediatric Uzmanı

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

Gökalep Başbozkurt

Pediatric Uzmanı

Ankara

Ezgi Deniz Batu

Pediatric Uzmanı

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Çocuk Romatolojisi Bilim Dalı, Ankara

Cihangül Bayhan

Pediatric Uzmanı

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

Benan Bayrakçı

Pediatric Profesörü

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Çocuk Yoğun Bakımı Bilim Dalı, Ankara

Umut Selda Bayrakçı

Pediatric Doçenti

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

Ümmügülsüm Bayraktutan

Radyoloji Doçenti

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı,
Erzurum

Ayşe Kaçar Bayram

Pediatric Uzmanı

Kayseri

M. Kemal Baysal

Pediatric Profesörü

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Kardiyolojisi Bilim Dalı, Samsun

S. Uğur Baysal

Pediatric Profesörü

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları Anabilim Dalı Sosyal Pediatric Bilim Dalı, Samsun

Gökhan Baysoy

Pediatric Profesörü

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

Ümit Beden

Göz Hastalıkları Profesörü

Memorial Ataşehir Hastanesi Göz Hastalıkları Bölümü, İstanbul

Doğan Bek

Ortopedi ve Travmatoloji Doçenti

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Tıp Fakültesi Ortopedi ve
Travmatoloji Anabilim Dalı, Ankara

M. Sinan Beksaç

Kadın Hastalıkları ve Doğum Profesörü

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum
Anabilim Dalı Perinatoloji Bilim Dalı, Ankara

Merih Berberoğlu

Pediatric Profesörü

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı, Ankara

Abdullah Bereket

Pediatric Profesörü

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı, İstanbul

A. Tülin Berk

Göz Hastalıkları Profesörü
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim
Dalı, İzmir

Nesrin Beşbaş

Pediyatri Profesörü
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Çocuk Nefrolojisi Bilim Dalı, Ankara

Ufuk Beyazova

Emekli Pediyatri Profesörü
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Sosyal Pediyatri Bilim Dalı, Ankara

Aysun Bideci

Pediyatri Profesörü
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı, Ankara

Hülya Bilgen

Pediyatri Profesörü
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Neonatoloji Bilim Dalı, İstanbul

Yelda Bilginer

Pediyatri Profesörü
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Çocuk Romatolojisi Bilim Dalı, Ankara

Esra Birben

Biyoloji Doçenti
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Çocuk Alerji Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara

Ahmet Birbilen

Pediyatri Uzmanı
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Çocuk Acil Bilim Dalı, Ankara

Koray Boduroğlu

Pediyatri Profesörü
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Çocuk Genetik Bilim Dalı, Ankara

Mehmet Boşnak

Pediyatri Profesörü
Çocuk Yoğun Bakımı Uzmanı, Gaziantep

Ali Cansu Bozacı

Üroloji Uzmanı
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi roloji Anabilim Dalı
Çocuk rolojisi Bilim Dalı, Ankara

Özlem Giray Bozkaya

Pediyatri Profesörü
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Genetik Bilim Dalı, İzmir

Atila Bozkurt

Farmakoloji Profesörü
BAU Uluslararası Üniversitesi Batum Tıp Fakültesi Farmakoloji
Anabilim Dalı, Batum, Gürcistan

Ece Bber

Pediyatri Profesörü
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı, İzmir

Nail Bulakbaşı

Radyoloji Profesörü
Yakın Doğu Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı,
Lefkoşa, Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti

Nüket rnek Büken

Tıp Etiği Profesörü
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıp Tarihi ve Etiği Anabilim
Dalı, Ankara

Selda Bülbül

Pediyatri Profesörü
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Sosyal Pediyatri Bilim Dalı, Kırıkkale

Ayşe Bykcam

Pediyatri Uzmanı
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara

Atila Büyükgebiz

Pediyatri Profesörü
İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı,
İstanbul

Münevver Bykcam

Emekli Pediyatri Profesörü
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Çocuk Onkolojisi Bilim Dalı, Ankara

Dicle Büyüktaşkın

Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Araştırma Görevlisi
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve
Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

Ayşe Betül Büyüktiryaki

Pediyatri Doçenti
Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim
ve Araştırma Hastanesi Çocuk Alerji Hastalıkları Bölümü, Ankara

Zeynep Caferoğlu

Beslenme ve Diyetetik Araştırma Görevlisi
Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve
Diyetetik Bölümü, Kayseri

Ebru Canda

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

Dicle Canoruç

Pediyatri Başasistanı
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı, Ankara

Mehmet Cavlak

Adli Tıp Yardımcı Doçenti
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Adli Tıp Anabilim Dalı,
Ankara

Tiraje Celkan

Pediatric Profesör
İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Bilim Dalı, İstanbul

Naci Ceviz

Pediatric Profesör
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Kardiyolojisi Bilim Dalı, Erzurum

Mehmet Ceyhan

Pediatric Profesör
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara

Güzin Cinel

Pediatric Doçenti
Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Göğüs Hastalıkları Bölümü, Ankara

Ersoy Civelek

Pediatric Doçenti
Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Alerji Hastalıkları Bölümü, Ankara

Turgay Coşkun

Pediatric Profesör
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara

Selami Çakmak

Ortopedi ve Travmatoloji Doçenti
Haydarpaşa Sultan Abdülhamid Eğitim ve Araştırma Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji Bölümü, İstanbul

Ali Süha Çalıkoglu

Pediatric Profesör
North Carolina Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı, Chapel Hill, ABD

Gönül Çaltepe

Pediatric Doçenti
Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Gastroenterolojisi Bilim Dalı, Samsun

Aysu Duyan Çamurdan

Pediatric Profesör
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Sosyal Pediatric Bilim Dalı, Ankara

Kürşat Bora Çarman

Pediatric Doçenti
Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Nörolojisi Bilim Dalı, Eskişehir

Emre Çeçen

Pediatric Doçenti
Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Onkolojisi Bilim Dalı, Urfa

S. Burçak Çehreli

Çocuk Dişhekimliği Profesörü
Başkent Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Çocuk Dişhekimliği Anabilim Dalı, Ankara

Zafer C. Çehreli

Çocuk Dişhekimliği Profesörü
Hacettepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Çocuk Dişhekimliği Anabilim Dalı, Ankara

Melda Çelik

Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Uzmanı
Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara

H. Tolga Çelik

Pediatric Yardımcı Doçenti
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Neonatoloji Bilim Dalı, Ankara

Nur Berna Çelik

Pediatric Araştırma Görevlisi
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

Yalçın Çelik

Pediatric Yardımcı Doçenti
Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Neonatoloji Bilim Dalı, Mersin

Ali Furkan Çetin

Pediatric Uzmanı
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Yoğun Bakımı Bilim Dalı, Ankara

Merih Çetinkaya

Pediatric Doçenti
Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yenidoğan Bölümü, İstanbul

Pınar Gür Çetinkaya

Pediatric Uzmanı
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Alerjisi Bilim Dalı, Ankara

Lokman Çevik

Farmakoloji Araştırma Görevlisi
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı, Ankara

Agop Çıtak

Pediatric Profesör
Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Yoğun Bakımı Bilim Dalı, İstanbul

Türkmen Çiftçi

Radyoloji Doçenti
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı, Ankara

Filiz Çizmecioğlu

Pediatric Doçenti
Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı, Kocaeli

Asuman Çoban

Pediatric Profesör

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

Deniz Turgut Çoban

Göz Hastalıkları Doçenti

Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları Bölümü, Antalya

Nazan Çobanoğlu

Pediatric Profesör

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

M. Özgür Çoğlu

Pediatric Profesör

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Genetik Bilim Dalı, İzmir

Mahmut Çoker

Pediatric Profesör

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

Nilgün Çöl

Pediatric Doçenti

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Sosyal Pediatric Bilim Dalı, Gaziantep

Fusun Ç. Çuhadaroglu

Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Profesör

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

Ayhan Dağdemir

Pediatric Profesör

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Bilim Dalı, Samsun

Figen Şahin Dağlı

Pediatric Profesör

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Sosyal Pediatric Bilim Dalı, Ankara

Buket Dalgıç

Pediatric Profesör

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Gastroenterolojisi Bilim Dalı, Ankara

Tahir Dalkıran

Pediatric Yardımcı Doçenti

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Yoğun Bakımı Bilim Dalı, Kahramanmaraş

Feyza Darendeliler

Pediatric Profesör

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı, İstanbul

Mehmet Davutoğlu

Pediatric Doçenti

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Yoğun Bakımı Bilim Dalı, Kahramanmaraş

Gülhis Deda

Pediatric Profesör

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, Ankara

Fadli Demir

Pediatric Doçenti

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Kardiyolojisi Bilim Dalı, Adana

Hülya Demir

Pediatric Profesör

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Gastroenterolojisi Bilim Dalı, Ankara

Korcan Demir

Pediatric Doçenti

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı, İzmir

Hüseyin Demirbilek

Pediatric Doçenti

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı, Ankara

Birol Demirel

Adli Tıp Profesör

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Adli Tıp Anabilim Dalı, Ankara

İsmail Demirkale

Ortopedi ve Travmatoloji Doçenti

Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji Bölümü, Ankara

Erkan Demirkaya

Pediatric Profesör

Çocuk Romatolojisi, Ankara

Demet Demirkol

Pediatric Profesör

Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Yoğun Bakımı Bilim Dalı, İstanbul

Mübeccel Demirkol

Pediatric Profesör

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

Kaan Demirören

Pediatric Doçenti

Dörtçelik Çocuk Hastalıkları Hastanesi Çocuk Gastroenterolojisi Bölümü, Bursa

Duygu Demirtaş

Pediatric Uzmanı

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

Orhan Derman

Pedatri Profesörü
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Ergen Sağlığı Bilim Dalı, Ankara

İbrahim H. Diken

Özel Eğitim Profesörü
Anadolu Üniversitesi Engelliler Araştırma Enstitüsü, Eskişehir

Begüm Yurdakök Dikmen

Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Doçenti
Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji
Anabilim Dalı, Ankara

Derya Dikmen

Beslenme ve Diyetetik Yardımcı Doçenti
Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve
Diyetetik Bölümü, Ankara

Emine Dilek

Çocuk Endokrinolojisi Uzmanı
Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı, Edirne

Meltem Çobanoğulları Direk

Pedatri Uzmanı
Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, Mersin

Hasan Serkan Doğan

Üroloji Profesörü
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı
Çocuk Ürolojisi Bilim Dalı, Ankara

Özlem Akgün Doğan

Pedatri Uzmanı
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Çocuk Genetik Bilim Dalı, Ankara

Sibel Doğan

Dermatoloji Yardımcı Doçenti
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar
Anabilim Dalı, Ankara

Asena Çiğdem Doğramacı

Dermatoloji Profesörü
Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi
Hastalıklar Anabilim Dalı, Hatay

Esra Döğrer

Pedatri Uzmanı
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı, Ankara

Deniz Duman

Dermatoloji Yardımcı Doçenti
Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar
Anabilim Dalı, İstanbul

Murat Duman

Pedatri Profesörü
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Acil Bilim Dalı, İzmir

Nilay Duman

Dermatoloji Yardımcı Doçenti
Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi
Hastalıklar Anabilim Dalı, Afyonkarahisar

Nuray Duman

Pedatri Profesörü
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları Anabilim Dalı Neonatoloji Bilim Dalı, İzmir

Yaşar Durmaz

Pedatri Yardımcı Doçenti
Dumlupınar Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları Anabilim Dalı, Kütahya

Ali Dursun

Pedatri Profesörü
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Çocuk Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara

Arzu Dursun

Pedatri Doçenti
Dr. Sami Ulus Kadın Doğum Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim
ve Araştırma Hastanesi Yenidoğan Bölümü, Ankara

Raziye Dut

Pedatri Uzmanı
Süleymaniye Kadın Doğum ve Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

Şeniz Duygulu

Dermatoloji Profesörü
Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar
Anabilim Dalı, Denizli

Nihal Olgaç Dündar

Pedatri Doçenti
İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, İzmir

Ruhan Düşünsel

Pedatri Profesörü
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Çocuk Romatolojisi Bilim Dalı, Kayseri

Yasemin Düzçeker

Pedatri Uzmanı
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Ergen Sağlığı Bilim Dalı, Ankara

Ali Düzova

Pedatri Profesörü
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Çocuk Nefrolojisi Bilim Dalı, Ankara

Ayşe Ecevit

Pedatri Doçenti
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Neonatoloji Bilim Dalı, Ankara

Tolga Ege

Ortopedi ve Travmatoloji Yardımcı Doçenti
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Tıp Fakültesi
Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Ankara

Gonca Elçin

Dermatoloji Profesörü
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar
Anabilim Dalı, Ankara

Serhat Emeksiz

Çocuk Yoğun Bakımı Uzmanı
Ankara Çocuk Sağlığı Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim
Araştırma Hastanesi Çocuk Yoğun Bakımı Bölümü, Ankara

Fatma Tuba Eminoğlu

Pediyatri Doçenti
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Çocuk Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara

Nagehan Emirlioğlu

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

Defne Engür

Neonatoloji Uzmanı
İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yenidoğan Bölümü,
İzmir

Anıl Er

Pediyatri Uzmanı
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Acil Bilim Dalı, İzmir

M. Derya Erçal

Pediyatri Profesörü
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Genetik Bilim Dalı, İzmir

Yusuf Erdem

Ortopedi ve Travmatoloji Uzmanı
Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji
Bölümü, Ankara

Ömer Erdeve

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

Gülru Erdoğan

Dermatoloji Profesörü
Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar
Anabilim Dalı, Ankara

Ebru Ergenekon

Pediyatri Profesörü
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Neonatoloji Bilim Dalı, Ankara

İlkay Erdoğan

Pediyatri Doçenti
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Çocuk Kardiyolojisi Bilim Dalı, Ankara

Makbule Eren

Pediyatri Doçenti
Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Gastroenterolojisi Bilim Dalı,
Eskişehir

Ahmet Ergin

Halk Sağlığı Profesörü
Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Sosyal Pediyatri Bilim Dalı, Denizli

Hacer Ergin

Pediyatri Profesörü
Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Neonatoloji Bilim Dalı, Denizli

Baran Erman

Biyoloji Doktoru
Hacettepe Üniversitesi Çocuk Sağlığı Enstitüsü Pediyatrik
Temel Bilimler Anabilim Dalı İmmünoloji Bilim Dalı, Ankara

Elif İnan Eroğlu

Beslenme ve Diyetetik Araştırma Görevlisi
Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve
Diyetetik Bölümü, Ankara

Fehime Kara Eroğlu

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

Nesibe Eroğlu

Pediyatri Uzmanı
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara

İlknur Erol

Pediyatri Profesörü
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, Adana

Deniz Doğru Ersöz

Pediyatri Profesörü
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara

İlker Ertuğrul

Pediyatri Uzmanı
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Çocuk Kardiyolojisi Bilim Dalı, Ankara

Saliha Esenboğa

Pediyatri Uzmanı
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Çocuk İmmünolojisi Bilim Dalı, Ankara

Sibel Ersoy Evans

Dermatoloji Profesörü
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar
Anabilim Dalı, Ankara

Nurdan Evliyaoğlu

Pediyatri Profesörü
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Sosyal Pediyatri Bilim Dalı, Adana

Olca Evliyaoğlu

Pediyatri Profesörü
İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı
ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı,
İstanbul

Fatih Süheyl Ezgü

Pediatric Profesörü

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

Tunç Fışgın

Pediatric Profesörü

Bahçeşehir Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Bilim Dalı,
İstanbul

Ayhan Filazi

Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Profesörü

Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji
Anabilim Dalı, Ankara

Şansal Gedik

Göz Hastalıkları Profesörü

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı,
Konya

Faysal Gök

Pediatric Profesörü

Çocuk Nefrolojisi Uzmanı, Ankara

Ayşe Sevim Gökalep

Pediatric Profesörü

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Neonatoloji Bilim Dalı, Kocaeli

Songül Gökay

Çocuk Metabolizma Hastalıkları Uzmanı

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

Gülbin Gökçay

Pediatric Profesörü

İstanbul Üniversitesi Çocuk Sağlığı Enstitüsü
Sosyal Pediatric Anabilim Dalı, İstanbul

Gülden Gökçay

Pediatric Profesörü

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

Damla Gökşen

Pediatric Profesörü

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı, İzmir

Özge Altuğ Gücenmez

Pediatric Uzmanı

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Romatolojisi Bilim Dalı, İzmir

Kıvılcım Gücüyener

Pediatric Profesörü

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, Ankara

Kadri Şafak Güçer

Pediatric Profesörü

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Pediatric Patoloji Ünitesi, Ankara

Ali Gül

Pediatric Yardımcı Doçenti

Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları Anabilim Dalı, Tokat

Basri Gülbakan

Kimya Doçenti

Hacettepe Üniversitesi Çocuk Sağlığı Enstitüsü Pediatric Temel
Bilimler Anabilim Dalı Nutrisyon ve Metabolizma Bilim Dalı,
Ankara

Çağatay Güler

Halk Sağlığı Profesörü

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı,
Ankara

Ekrem Güler

Pediatric Doçenti

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

Elif Güler

Pediatric Profesörü

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Bilim Dalı,
Antalya

Bora Gülhan

Pediatric Doçenti

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Çocuk Nefrolojisi Bilim Dalı, Ankara

Kaan Gülleroğlu

Pediatric Doçenti

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Çocuk Nefrolojisi Bilim Dalı, Ankara

Hayriye Hızarcıoğlu Gülşen

Çocuk Gastroenterolojisi Uzmanı

Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Gastroenterolojisi
Bölümü, Ankara

Ece Gültekin

Pediatric Uzmanı

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

Ersin Gümüş

Pediatric Uzmanı ve Farmakoloji Doktoru

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Çocuk Gastroenterolojisi Bilim Dalı, Ankara

Nazlıhan Günal

Pediatric Profesörü

Medicana International Ankara Hastanesi Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları Bölümü Çocuk Kardiyolojisi Bölümü, Ankara

Neslihan Günay

Pediatric Uzmanı

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

R. Önder Günaydın

Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Doçenti

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz
Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

Özge Gündüz

Dermatoloji Yardımcı Doçenti
Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar
Anabilim Dalı, Ankara

Adalet Meral Güneş

Pediyatri Profesörü
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Bilim Dalı, Bursa

Altan Güneş

Pediyatri Uzmanı
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı,
Ankara

Sevtap Velipaşaoğlu Güney

Pediyatri Yardımcı Doçenti
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Sosyal Pediyatri Bilim Dalı, Antalya

Neslihan Koyuncuoğlu Güngör

Pediyatri Doçenti
Louisiana State University Health Sciences Center,
Shreveport, ABD

Serdar Güngör

Pediyatri Profesörü
İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, Malatya

Ayla Günlemez

Pediyatri Doçenti
Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Neonatoloji Bilim Dalı, Kocaeli

Emel Gür

Pediyatri Profesörü
İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları Anabilim Dalı Sosyal Pediyatri Bilim Dalı, İstanbul

Figen Gürakan

Pediyatri Profesörü
Vehbi Koç Vakfı Amerikan Hastanesi Çocuk Gastroenterolojisi
Bölümü, İstanbul

Tülay Güran

Pediyatri Doçenti
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı, İstanbul

Ödül Eğritaş Gürkan

Pediyatri Doçenti
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Çocuk Gastroenterolojisi Bilim Dalı, Ankara

Tuğba Gürsoy

Pediyatri Profesörü
Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Neonatoloji Bilim Dalı, İstanbul

Hakan Güvenir

Pediyatri Uzmanı
Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim
ve Araştırma Hastanesi Çocuk Alerji Hastalıkları Bölümü, Ankara

Ahmet Güzel

Pediyatri Doçenti
Ondokuz Mayıs Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Çocuk Acil Bilim Dalı, Samsun

Nilüfer Güzoğlu

Pediyatri Yardımcı Doçenti
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Neonatoloji Bilim Dalı, Kırıkkale

Duygu Övünç Hacıhamdioğlu

Çocuk Nefrolojisi Uzmanı
İstanbul Süleymaniye Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim
ve Araştırma Hastanesi Çocuk Nefrolojisi Bölümü, İstanbul

Gökür Haliloğlu

Pediyatri Profesörü
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, Ankara

Mithat Haliloğlu

Radyoloji Profesörü
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı,
Ankara

Damla Hanalioğlu

Pediyatri Araştırma Görevlisi
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı, Ankara

Fatma Aslı Hapa

Dermatoloji Doçenti
Dr. Ersin Arslan Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gaziantep

Şükrü Hatun

Pediyatri Profesörü
Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı, İstanbul

Tuncay Hazırolan

Radyoloji Profesörü
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı,
Ankara

Gülin Hızal

Çocuk Gastroenterolojisi Uzmanı
Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji ve Onkoloji
Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Gastroenterolojisi Bölümü,
Ankara

Şamil Hızlı

Pediyatri Doçenti
Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı
ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

Burcu Öztürk Hışmi

Çocuk Metabolizma Hastalıkları Uzmanı
İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Metabolizma
Hastalıkları Bölümü, İzmir

Esra Işık

Pediyatri Uzmanı
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Çocuk Genetik Bilim Dalı, İzmir

Olca Işık

Pediatric Uzmanı

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Neonatoloji Bilim Dalı, Kocaeli

Aysun İdil

Halk Sağlığı Profesörü

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı
Görme Araştırmaları ve Az Görme Rehabilitasyon Bölümü,
Ankara

Güliz İkizoğlu

Dermatoloji Profesörü

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar
Anabilim Dalı, Mersin

O. Tolga İnce

Pediatric Yardımcı Doçenti

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir

Zeynep İnce

Pediatric Profesörü

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

Aslı İnci

Pediatric Uzmanı

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

Mihriban İnözü

Pediatric Uzmanı

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Çocuk Nefrolojisi Bilim Dalı, Ankara

Alper B. İskit

Farmakoloji Profesörü

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı,
Ankara

Burçin İşcan

Neonatoloji Uzmanı

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

Elvan İşeri

Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Profesörü

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve
Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

İrem İyigün

Pediatric Başasistanı

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı, Ankara

Nida Kaçar

Dermatoloji Doçenti

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar
Anabilim Dalı, Denizli

Gökhan Kalkan

Pediatric Doçenti

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Çocuk Yoğun Bakımı Bilim Dalı, Ankara

Neslihan Kalkan

Pediatric Uzmanı

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Çocuk Onkolojisi Bilim Dalı, Ankara

Mukaddes Kalyoncu

Pediatric Profesörü

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Nefrolojisi Bilim Dalı, Trabzon

Nuray Ö. Kanbur

Pediatric Profesörü

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

Aydan Kansu

Pediatric Profesörü

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Çocuk Gastroenterolojisi Bilim Dalı, Ankara

Mecit Kantarcı

Radyoloji Profesörü

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı,
Erzurum

Cengiz Kara

Pediatric Doçenti

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı,
Samsun

Betül Karaatmaca

Pediatric Uzmanı

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Çocuk İmmünolojisi Bilim Dalı, Ankara

Efsun Karabudak

Beslenme ve Diyetetik Profesörü

Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik
Bölümü, Ankara

Emre Karacaoğlu

Adli Tıp Uzmanı

Kırıkkale

Gül Karaçetin

Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Doçenti

Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları
Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

Selmin Karademir

Pediatric Profesörü

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

Ceyda Karadeniz

Pediatric Profesörü

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Çocuk Onkolojisi Bilim Dalı, Ankara

Ayşen Karaduman

Dermatoloji Profesörü

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar
Anabilim Dalı, Ankara

Dilek Doğruel Karagöz

Pediatric Uzmanı

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Hastalıkları
Bilim Dalı, Adana

Tevfik Karagöz

Pediatric Profesörü

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Çocuk Kardiyolojisi Bilim Dalı, Ankara

Gülsün Tezcan Karasu

Pediatric Doçenti

Bahçeşehir Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Bilim Dalı,
İstanbul

Nazmi Mutlu Karakaş

Pediatric Uzmanı

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Sosyal Pediatric Bilim Dalı, Ankara

Zeynep Karakaş

Pediatric Profesörü

İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Bilim Dalı,
İstanbul

Fatih Kardaş

Pediatric Doçenti

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

Asuman Nur Karhan

Pediatric Uzmanı

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Çocuk Gastroenterolojisi Bilim Dalı, Ankara

İbrahim Karnak

Çocuk Cerrahisi Profesörü

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi
Anabilim Dalı, Ankara

Özgür Kasapçopur

Pediatric Profesörü

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

Çiğdem Seher Kasapkara

Pediatric Doçenti

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

Kaan Kavaklı

Pediatric Profesörü

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Bilim Dalı, İzmir

Salih Kavukçu

Pediatric Profesörü

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Nefrolojisi Bilim Dalı, İzmir

Rejin Kebudi

Pediatric Profesörü

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi
Bilim Dalı, İstanbul

Mustafa Kendirci

Pediatric Profesörü

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

Tanıl Kendirli

Pediatric Profesörü

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

Ayşe Gültekinil Keser

Pediatric Uzmanı

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

Selman Kesici

Çocuk Yoğun Bakımı Uzmanı

Dr. Sami Ulus Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma
Hastanesi Çocuk Yoğun Bakımı Bölümü, Ankara

Betül Kılıç

Pediatric Uzmanı

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, Malatya

Erden Kılıç

Ortopedi ve Travmatoloji Uzmanı

Özel Yüzüncü Yıl Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji Bölümü,
Ankara

Mustafa Kılıç

Pediatric Doçenti

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

Hayyam Kıratlı

Göz Hastalıkları Profesörü

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları
Anabilim Dalı, Ankara

Özlem Gül Kırkaş

Pediatric Uzmanı

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Bilim Dalı,
Kayseri

Melis P. Kızılkan

Pediatric Uzmanı

Sağlık Bakanlığı Silopi Devlet Hastanesi, Şırnak

Nuray Uslu Kızılkan

Pediatric Doçenti

Koç Üniversitesi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Gastroenterolojisi Bilim Dalı,
İstanbul

Nural Kiper

Pediatric Profesörü
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara

Pelin Özlem Şimşek Kiper

Pediatric Doçenti
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Çocuk Genetik Bilim Dalı, Ankara

Kenan Koca

Ortopedi ve Travmatoloji Doçenti
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Tıp Fakültesi Ortopedi ve
Travmatoloji Anabilim Dalı, Ankara

Serhat Koca

Çocuk Kardiyolojisi Uzmanı
Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Çocuk Kardiyolojisi Bölümü, Ankara

Can Naci Kocabaş

Pediatric Profesörü
Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı
ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk İmmünolojisi ve Alerji
Hastalıkları Bilim Dalı, Muğla

Murat Kocaoğlu

Radyoloji Profesörü
Yakın Doğu Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı,
Lefkoşa, Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti

Ahmet Koç

Pediatric Profesörü
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Bilim Dalı,
İstanbul

Esin Koç

Pediatric Profesörü
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Neonatoloji Bilim Dalı, Ankara

Ülker Koçak

Pediatric Profesörü
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Bilim Dalı,
Ankara

Esra Koçkuzu

Pediatric Uzmanı
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Çocuk Acil Bilim Dalı, Ankara

Meda Kondolot

Pediatric Doçenti
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Sosyal Pediatric Bilim Dalı, Kayseri

Bahadır Konuşkan

Pediatric Yardımcı Doçenti
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, Ankara

Sabriye Korkut

Pediatric Uzmanı
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı, Kayseri

Selim Kortunay

Farmakoloji Profesörü
Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı,
Denizli

Semra Acer Kortunay

Göz Hastalıkları Yardımcı Doçenti
Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim
Dalı, Denizli

Nilgün Köksal

Pediatric Profesörü
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Neonatoloji Bilim Dalı, Bursa

Yavuz Köksal

Pediatric Profesörü
Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Bilim Dalı, Konya

Ayşın Köktürk

Dermatoloji Profesörü
Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar
Anabilim Dalı, Mersin

Mustafa Kömür

Pediatric Doçenti
Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, Mersin

Ayça Kömürlüoğlu

Pediatric Araştırma Görevlisi
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı, Ankara

Özge Altun Köroğlu

Pediatric Doçenti
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Neonatoloji Bilim Dalı, İzmir

Gülşen Köse

Pediatric Doçenti
Şişli Etfal Hamidiye Hastanesi Çocuk Nörolojisi Bölümü, İstanbul

Mehmet Köse

Pediatric Profesörü
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı, Kayseri

Melis Köse

Çocuk Metabolizma Hastalıkları Uzmanı
İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Çocuk Cerrahisi Eğitim
ve Araştırma Hastanesi Çocuk Metabolizma Hastalıkları Bölümü,
İzmir

Osman Köse

Emekli Dermatoloji Profesörü
Gülhane Askeri Tıp Akademisi Deri ve Zührevi Hastalıklar
Anabilim Dalı, Ankara

Vedat Köseoğlu

Emekli Pediatric Profesörü
Gülhane Askeri Tıp Akademisi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Çocuk Onkolojisi Bölümü, Ankara

Zarife Kuloğlu

Pediatric Profesörü

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Çocuk Gastroenterolojisi Bilim Dalı, Ankara

Abdullah Kumral

Pediatric Profesörü

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

Selim Kurtoğlu

Pediatric Profesörü

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı, Kayseri

Nilgün Kurucu

Pediatric Profesörü

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Çocuk Onkolojisi Bilim Dalı, Ankara

Semra Hız Kurul

Pediatric Profesörü

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, İzmir

Nurettin Onur Kutlu

Pediatric Profesörü

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Yoğun Bakımı Bölümü, İstanbul

Tezer Kutluk

Pediatric Profesörü

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Çocuk Onkolojisi Bilim Dalı, Ankara

Osman Küçükosmanoğlu

Pediatric Profesörü

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Çocuk Kardiyolojisi Bilim Dalı, Adana

Şükrü Küçüködük

Pediatric Profesörü

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

Nilgün Kültürsay

Pediatric Profesörü

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

Balahan Bora Makay

Pediatric Doçenti

İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Çocuk Cerrahisi Eğitim
ve Araştırma Hastanesi Çocuk Romatolojisi Bölümü, İzmir

Aslı Memişoğlu

Pediatric Yardımcı Doçenti

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

Ercan Mihçı

Pediatric Profesörü

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Çocuk Genetik Bilim Dalı, Antalya

Yalçın Mirzeyev

Pediatric Araştırma Görevlisi

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı, Ankara

Mehmet Cem Mocan

Göz Hastalıkları Doçenti

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları
Anabilim Dalı, Ankara

Fatih Mehmet Mutlu

Göz Hastalıkları Profesörü

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Tıp Fakültesi
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

Gül Yeşiltepe Mutlu

Pediatric Doçenti

Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı, İstanbul

Mehmet Mutlu

Pediatric Doçenti

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

Özlem Sarıtaş Nakip

Pediatric Başasistanı

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı, Ankara

Nejat Narlı

Pediatric Profesörü

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Neonatoloji Bilim Dalı, Adana

Banu Nur

Pediatric Yardımcı Doçenti

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Çocuk Genetik Bilim Dalı, Antalya

Süheyla Ocak

Pediatric Yardımcı Doçenti

İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi
Bilim Dalı, İstanbul

Aysun Balseven Odabaşı

Adli Tıp Doçenti

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Adli Tıp Anabilim Dalı,
Ankara

Aynur Oğuz

Emekli Pediatric Profesörü

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Çocuk Onkolojisi Bilim Dalı, Ankara

Berna Oğuz

Radyoloji Doçenti

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı,
Ankara

Demet Oğuz

Pediatric Uzmanı

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Neonatoloji Bilim Dalı, Kocaeli

Deniz Oğuz

Pediatric Profesörü
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Çocuk Kardiyolojisi Bilim Dalı, Ankara

Erbil Oğuz

Emekli Ortopedi ve Travmatoloji Profesörü
Gülhane Askeri Tıp Akademisi Ortopedi ve Travmatoloji
Anabilim Dalı, Ankara

Sinan Oğuz

Pediatric Uzmanı
Ankara Çocuk Sağlığı Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim
Araştırma Çocuk Acil Bölümü, Ankara

Velittin Oğuz

Göz Hastalıkları Profesörü
İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları
Anabilim Dalı, İstanbul

Arzu Okur

Pediatric Yardımcı Doçenti
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Çocuk Onkolojisi Bilim Dalı, Ankara

İlyas Okur

Pediatric Doçenti
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Çocuk Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara

Çetin Okuyaz

Pediatric Profesörü
Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, Mersin

Asburçe Olgaç

Pediatric Uzmanı
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Çocuk Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara

Nur Olgun

Pediatric Profesörü
Dokuz Eylül Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Çocuk Onkolojisi
Bilim Dalı, İzmir

Diclehan Orhan

Patoloji Profesörü
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Pediatric Patoloji Ünitesi, Ankara

Fazıl Orhan

Pediatric Profesörü
Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı
ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk İmmünolojisi ve Alerji
Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara

Filiz Şimşek Orhon

Pediatric Profesörü
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Sosyal Pediatric Bilim Dalı, Ankara

Sibel Oto

Göz Hastalıkları Profesörü
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı,
Ankara

Nihal Oygür

Pediatric Profesörü
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Neonatoloji Bilim Dalı, Antalya

Fatma Doğa Öcal

Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanı
Dr. Sami Ulus Kadın Doğum ve Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara

Esra Önal

Pediatric Profesörü
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Neonatoloji Bilim Dalı, Ankara

Eda Karadağ Öncel

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

Ayşe Öner

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

Hale Ören

Pediatric Profesörü
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Bilim
Dalı, İzmir

Faruk Halim Örgü

William ve Margaret Althaus Profesörü
Göz Hastalıkları ve Pediatric Doçenti
Case Western Reserve Üniversitesi Göz ve Pediatric Anabilim
Dalları, Cleveland, Ohio, ABD

Rahmi Örs

Emekli Pediatric Profesörü
Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Neonatoloji
Bilim Dalı, Konya

Emel Örün

Pediatric Doçenti
Özel Çankaya Yaşam Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Bölümü, Ankara

Zeynep Öz

Pediatric Uzmanı
Adapazarı

Fatih Özaltın

Pediatric Doçenti
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Çocuk Nefrolojisi Bilim Dalı, Ankara

Ahmet Özaslan

Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Araştırma Görevlisi
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve
Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

Nazan Özbarlas

Pediatric Profesörü
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Çocuk Kardiyolojisi Bilim Dalı, Adana

Mehmet Nuri Özbek

Pediatric Doçenti
Diyarbakır Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk
Endokrinolojisi Bölümü, Diyarbakır

Hilal Özcebe

Halk Sağlığı Profesörü
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı,
Ankara

Figen Özçay

Pediatric Profesörü
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Çocuk Gastroenterolojisi Bilim Dalı, Ankara

Uğur Özçelik

Pediatric Profesörü
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara

Pınar Çakar Özdal

Göz Hastalıkları Doçenti
Ulucanlar Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları
Bölümü, Ankara

Dilşad Foto Özdemir

Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Doçenti
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı
ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

Hülya Özdemir

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

Zeynep Canan Özdemir

Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Uzmanı
Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı
ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Hematolojisi Bilim Dalı,
Eskişehir

Mine Özdi

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

Eren Özek

Pediatric Profesörü
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Neonatoloji Bilim Dalı, İstanbul

Hülya Gökmen Özel

Beslenme ve Diyetetik Doçenti
Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve
Diyetetik Bölümü, Ankara

Hasan Özen

Pediatric Profesörü
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Çocuk Gastroenterolojisi Bilim Dalı, Ankara

Samim Özen

Pediatric Doçenti
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı, İzmir

Seza Özen

Pediatric Profesörü
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Çocuk Romatolojisi Bilim Dalı, Ankara

Murat Özer

Pediatric Uzmanı
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı, Ankara

Sema Özer

Emekli Pediatric Profesörü
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Çocuk Kardiyolojisi Bilim Dalı, Ankara

Aylin Kont Özhan

Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Hastalıkları Uzmanı
Adana Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Hastalıkları Bölümü, Adana

Behzat Özkan

Pediatric Profesörü
Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı, İstanbul

Hasan Özkan

Pediatric Profesörü
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları Anabilim Dalı Neonatoloji Bilim Dalı, İzmir

Hilal Özkan

Pediatric Doçenti
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Neonatoloji Bilim Dalı, Bursa

F. Ferda Özkınay

Pediatric Profesörü
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Çocuk Genetik Bilim Dalı, İzmir

Süheyla Özkutlu

Emekli Pediatric Profesörü
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Çocuk Kardiyolojisi Bilim Dalı, Ankara

Elif N. Özmert

Pediatric Profesörü
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Gelişimsel Pediatric Bilim Dalı, Ankara

Berna Özşungur

Emekli Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Profesörü
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı
ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

Yasemin Özsürekci

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

Ahu Özşen

Pediatric Uzmanı
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı, İstanbul

Zeynep Öztürk

Pediatric Uzmanı

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, Ankara

Gökçe Özyılmaz

Pediatric Araştırma Görevlisi

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı, Ankara

Özgür Özyüncü

Kadın Hastalıkları ve Doğum Doçenti

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum
Anabilim Dalı Perinatoloji Bilim Dalı, Ankara

Hamit Özyürek

Pediatric Doçenti

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, Samsun

F. Ayşenur Paç

Pediatric Profesörü

Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Çocuk Kardiyolojisi Bölümü, Ankara

Şükrü Paksu

Pediatric Doçenti

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Çocuk Yoğun Bakımı Bilim Dalı, Samsun

Özge Pamukçu

Pediatric Yardımcı Doçenti

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

Türkan Patıroğlu

Pediatric Profesörü

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Bilim Dalı,
Kayseri

Sevgi Pekcan

Pediatric Profesörü

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

Emine Pektaş

Pediatric Uzmanı

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Çocuk Metabolizma Hastalıkları Bölümü, Ankara

Hüseyin Per

Pediatric Profesörü

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, Kayseri

Yıldız Perk

Pediatric Profesörü

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

Güçlü Pınarlı

Pediatric Doçenti

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Çocuk Onkolojisi Bilim Dalı, Ankara

Ayfer Gözü Pirinçcioğlu

Pediatric Doçenti

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı, Diyarbakır

İbrahim Etem Pişkin

Pediatric Doçenti

Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları Anabilim Dalı, Zonguldak

M. Hakan Poyrazoğlu

Pediatric Profesörü

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Çocuk Romatolojisi Bilim Dalı, Kayseri

Şükran Poyrazoğlu

Pediatric Doçenti

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı,
İstanbul

Farouk Bassam Rihani

Çocuk Dişhekimliği Uzmanı

Prens Rashid Bin Al-Hassan Hastanesi Ürdün Kraliyet Tıbbi
Hizmetler Bölümü, Amman, Ürdün

Osman Rodop

Ortopedi ve Travmatoloji Profesörü

Haydarpaşa Sultan Abdülhamid Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Ortopedi ve Travmatoloji Bölümü, İstanbul

Cansın Saçkesen

Pediatric Profesörü

Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Hastalıkları
Bilim Dalı, Ankara

Halil Sağlam

Pediatric Profesörü

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Çocuk Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Bursa

Mesut Saka

Pediatric Uzmanı

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Çocuk Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Antalya

Gülhan Samur

Beslenme ve Diyetetik Doçenti

Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve
Diyetetik Bölümü, Ankara

Ayşe Ayça Sarı

Göz Hastalıkları Profesörü

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı,
Mersin

Erkan Sarı

Çocuk Endokrinolojisi Uzmanı

Ankara

Neriman Sarı

Pediatric Doçenti

Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma
Hastanesi Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Bölümü, Ankara

Sinan Sari

Pediatric Doçenti
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Çocuk Gastroenterolojisi Bilim Dalı, Ankara

Faik Sarıalioğlu

Pediatric Profesörü
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Çocuk Onkolojisi Bilim Dalı, Ankara

S. Ümit Sarıcı

Pediatric Profesörü
Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Neonatoloji Bilim Dalı, Ankara

Nazan Sarper

Pediatric Profesörü
Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Bilim Dalı, İzmit

Mehmet Satar

Pediatric Profesörü
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Neonatoloji Bilim Dalı, Adana

Sinem Nur Selçuk

Pediatric Araştırma Görevlisi
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı, Ankara

Esra Serdaroğlu

Pediatric Uzmanı
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, Ankara

Betül Sevinir

Pediatric Profesörü
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Bilim Dalı,
Ankara

Taner Sezer

Pediatric Doçenti
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, Ankara

Bahar Kayahan Sirkeci

Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Uzmanı
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz
Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

Ercan Sivaslı

Pediatric Profesörü
Neonatoloji Uzmanı, Gaziantep

Hatice Serap Sivri

Pediatric Profesörü
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Çocuk Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara

Güray Soydan

Farmakoloji Doçenti
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı,
Ankara

Özge Soyer

Pediatric Doçenti
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Çocuk Alerji Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara

Tutku Soyer

Çocuk Cerrahisi Doçenti
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi Anabilim
Dalı, Ankara

Erdoğan Soyuçen

Pediatric Doçenti
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Çocuk Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Antalya

Ayhan Söğüt

Pediatric Doçenti
Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı
ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk İmmünolojisi ve Alerji
Hastalıkları Bilim Dalı, Samsun

Hafize Emine Sönmez

Pediatric Uzmanı
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Çocuk Romatolojisi Bilim Dalı, Ankara

Betül Sözeri

Pediatric Doçenti
Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Romatolojisi
Bölümü, İstanbul

Çağman Tan Sun

Biyoloji Doktoru
Hacettepe Üniversitesi Çocuk Sağlığı Enstitüsü Pediatrik Temel
Bilimler Anabilim Dalı İmmünoloji Bilim Dalı, Ankara

Birce Sunman

Pediatric Uzmanı
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı, Ankara

İlhami Sürer

Çocuk Cerrahisi Profesörü
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Tıp Fakültesi
Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, Ankara

Sedef Şahin

Dermatoloji Profesörü
Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar
Anabilim Dalı, İstanbul

Sezgin Şahin

Pediatric Uzmanı
İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Romatolojisi Bilim Dalı, İstanbul

Ümit Murat Şahiner

Pediatric Doçenti
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Çocuk Alerji Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara

Bülent Enis Şekerel

Pediatric Profesörü
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Çocuk Alerji Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara

Hilal Susam Şen

Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Uzmanı
Okmeydanı Eğitim Araştırma Hastanesi Çocuk Onkolojisi
Bölümü, İstanbul

Nesrin Şenbil

Pediyatri Profesörü
Yüksek İhtisas Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, Ankara

Neslihan Şendur

Dermatoloji Profesörü
Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi
Hastalıklar Anabilim Dalı, Aydın

Emrah Şenel

Pediyatri Doçenti
Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi
Anabilim Dalı, Ankara

E. Cumhur Şener

Emekli Göz Hastalıkları Profesörü
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları
Anabilim Dalı, Ankara

Zeynep Şıklar

Pediyatri Profesörü
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı, Ankara

Doğan Şimşek

Pediyatri Uzmanı
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

Tuğba Şişmanlar

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

Beril Talim

Pediyatri Yardımcı Doçenti
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Pediyatrik Patoloji Ünitesi, Ankara

Zeynep Tamay

Pediyatri Profesörü
İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Çocuk Alerji Hastalıkları Bilim Dalı, İstanbul

Hüseyin Tan

Pediyatri Profesörü
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, Erzurum

F. Cahit Tanyel

Çocuk Cerrahisi Profesörü
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi
Anabilim Dalı, Ankara

Murat Tanyıldız

Pediyatri Uzmanı
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Çocuk Yoğun Bakımı Bilim Dalı, Ankara

Ömer Tarım

Pediyatri Profesörü
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı, Bursa

Demet Taş

Pediyatri Uzmanı
Ulus Devlet Hastanesi, Ankara

Sinan Tatlıpınar

Göz Hastalıkları Profesörü
Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı,
İstanbul

Aslı Çelebi Tayfur

Pediyatri Doçenti
Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Nefrolojisi
Bölümü, Ankara

Muhittin Tayfur

Beslenme ve Diyetetik Profesörü
Başkent Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve
Diyetetik Bölümü, Ankara

Nazan Ülgen Tekerek

Pediyatri Uzmanı
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Çocuk Yoğun Bakımı Bilim Dalı, Kayseri

Hasan Tekgül

Pediyatri Profesörü
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, İzmir

Serdar Tekgül

Üroloji Profesörü
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı
Çocuk Ürolojisi Bilim Dalı, Ankara

Neslihan Tekin

Pediyatri Profesörü
Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları Anabilim Dalı Neonatoloji Bilim Dalı, Eskişehir

Özlem Tekşam

Pediyatri Profesörü
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Çocuk Acil Bilim Dalı, Ankara

İnci Nur Saltık Temizel

Pediyatri Profesörü
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Çocuk Gastroenterolojisi Bilim Dalı, Ankara

Demet Terek

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

F. İlhan Tezcan

Pediyatri Profesörü
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Çocuk İmmünolojisi Bilim Dalı, Ankara

N. Kürşad Tokel

Pediyatri Profesörü
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Çocuk Kardiyolojisi Bilim Dalı, Ankara

Gölnur Tokuç

Pediatric Profesörü
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Bilim Dalı,
İstanbul

Gözde Tomris

Özel Eğitim Araştırma Görevlisi
Anadolu Üniversitesi Engelliler Araştırma Enstitüsü, Eskişehir

Yaşar Topal

Pediatric Yardımcı Doçenti
Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları Anabilim Dalı Sosyal Pediatric Bilim Dalı, Muğla

Ali Kemal Topaloğlu

Pediatric Profesörü
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı, Adana

Rezan Topaloğlu

Pediatric Profesörü
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Çocuk Nefrolojisi Bilim Dalı, Ankara

Meral Topçu

Pediatric Profesörü
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, Ankara

Mehmet Toygar

Adli Tıp Doçenti
Türk Silahlı Kuvvetleri Kara Kuvvetleri Komutanlığı Eğitim ve
Doktrin Komutanlığı, Ankara

Gökçen Dilşa Tuğcu

Pediatric Uzmanı
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara

Harun Tuğcu

Adli Tıp Profesörü
Ankara

F. Sedef Tunaoglu

Pediatric Profesörü
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Çocuk Kardiyolojisi Bilim Dalı, Ankara

Servet Tunay

Emekli Ortopedi ve Travmatoloji Profesörü
Gülhane Askeri Tıp Akademisi Ortopedi ve Travmatoloji
Anabilim Dalı, Ankara

Hüseyin Tunca

Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Uzmanı
Diyarbakır Devlet Hastanesi, Diyarbakır

Turan Tunç

Emekli Pediatric Doçenti
Gülhane Askeri Tıp Akademisi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Neonatoloji Bilim Dalı, Ankara

Özden Turan

Pediatric Yardımcı Doçenti
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Neonatoloji Bilim Dalı, Ankara

Serap Turan

Pediatric Profesörü
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı, İstanbul

Güzide Turanlı

Pediatric Profesörü
Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, İstanbul

Mahmut Turgut

Pediatric Yardımcı Doçenti
Karabük Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Sosyal Pediatric Bilim Dalı, Karabük

Ali Rıza Tümer

Adli Tıp Profesörü
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Adli Tıp Anabilim Dalı,
Ankara

Leyla Tümer

Pediatric Profesörü
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Çocuk Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara

Özlem Boybeyi Tüzer

Çocuk Cerrahisi Doçenti
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi Anabilim
Dalı, Ankara

Gülcan Türker

Pediatric Profesörü
Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Neonatoloji Bilim Dalı, Kocaeli

Münevver Kaynak Türkmen

Pediatric Profesörü
Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları Anabilim Dalı Neonatoloji Bilim Dalı, Aydın

Canan Türkyılmaz

Pediatric Profesörü
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Neonatoloji Bilim Dalı, Ankara

Filiz Tütüncüler

Pediatric Profesörü
Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı, Edirne

Beyhan Tüysüz

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

Funda Tüzün

Pediatric Doçenti
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları Anabilim Dalı Neonatoloji Bilim Dalı, İzmir

Harun Yasin Tüzün

Ortopedi ve Travmatoloji Uzmanı
Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji
Bölümü, Ankara

Zeynep Tüzün

Psikoloji Doktoru
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Ergen Sağlığı Bilim Dalı, Ankara

Zehra Uçanok

Gelişim Psikolojisi Profesörü
Hacettepe Üniversitesi Edebiyat Fakültesi Psikoloji Bölümü,
Ankara

Sema Kalkan Uçar

Pediatric Doçenti
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Çocuk Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, İzmir

Betül Ulukol

Pediatric Profesörü
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Sosyal Pediatric Bilim Dalı, Ankara

Yusuf Usta

Pediatric Profesörü
Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Çocuk Gastroenterolojisi Bilim Dalı, Mersin

Serap Utaş

Dermatoloji Profesörü
Fulya Acıbadem Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Bölümü,
İstanbul

Vedat Uygun

Pediatric Doçenti
Bahçeşehir Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Bilim Dalı,
İstanbul

Özgür Selim Uysal

Ortopedi ve Travmatoloji Uzmanı
Özel Yüzüncü Yıl Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji Bölümü,
Ankara

Emel Cabı Ünal

Pediatric Profesörü
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Çocuk Onkolojisi Bilim Dalı, Ankara

Özlem Ünal

Çocuk Metabolizma Hastalıkları ve Çocuk Nörolojisi Uzmanı
Ankara Çocuk Sağlığı Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim
Araştırma Hastanesi Çocuk Metabolizma Hastalıkları Bölümü,
Ankara

Reyhan Nergiz Ünal

Beslenme ve Diyetetik Doçenti
Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve
Diyetetik Bölümü, Ankara

Selma Ünal

Pediatric Profesörü
Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Bilim Dalı,
Mersin

Özden Şükran Üneri

Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Doçenti
Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Hematoloji-Onkoloji Eğitim
ve Araştırma Hastanesi, Ankara

Erbil Ünsal

Pediatric Profesörü
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Romatolojisi Bilim Dalı, İzmir

Ayşegül Ünüvar

Pediatric Profesörü
İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Bilim Dalı,
İstanbul

Pembe Soylu Üstkoyuncu

Çocuk Metabolizma Hastalıkları Uzmanı
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Çocuk Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Kayseri

Gülen Eda Ütine

Pediatric Profesörü
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Çocuk Genetik Bilim Dalı, Ankara

Songül Acar Vaizoğlu

Halk Sağlığı Profesörü
Yakın Doğu Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı,
Lefkoşa, Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti

Ayten Yakut

Emekli Pediatric Profesörü
Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, Eskişehir

Mehmet Yalaz

Pediatric Profesörü
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Neonatoloji Bilim Dalı, İzmir

Bilgehan Yalçın

Pediatric Profesörü
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Çocuk Onkolojisi Bilim Dalı, Ankara

Ebru Güneş Yalçın

Pediatric Profesörü
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara

Özhan Yalçın

Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Doçenti
Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları
Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

S. Songül Yalçın

Pediatric Profesörü
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Sosyal Pediatric Bilim Dalı, Ankara

İlgaz Yalvaç

Göz Hastalıkları Profesörü
Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı,
İstanbul

Ayhan Yaman

Pediatric Uzmanı
Sağlık Bakanlığı Gaziantep Çocuk Hastanesi
Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi, Gaziantep

Coşkun Yazar

Pediatric Doçenti
Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, Eskişehir

Aynur Küçükçongar Yavaş

Çocuk Metabolizma Hastalıkları Uzmanı
Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji ve Onkoloji
Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Metabolizma Hastalıkları
Bölümü, Ankara

Gülsan Yavuz

Pediatric Profesörü
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Çocuk Onkolojisi Bilim Dalı, Ankara

Süleyman Tolga Yavuz

Pediatric Doçenti
Güven Hastanesi Çocuk Alerji Hastalıkları Bölümü, Ankara

Bülent Yazıcı

Göz Hastalıkları Profesörü
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı,
Bursa

Mutlu Uysal Yazıcı

Pediatric Uzmanı
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Çocuk Yoğun Bakımı Bilim Dalı, Ankara

Nalan Yazıcı

Pediatric Doçenti
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Bilim Dalı, Adana

İdil Yenicesu

Pediatric Profesörü
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Bilim Dalı,
Ankara

Ayşe Mete Yeşil

Pediatric Asistanı
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı, Ankara

M. Akif Yeşilipek

Pediatric Profesörü
Bahçeşehir Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Bilim Dalı,
İstanbul

Ediz Yeşilkaya

Pediatric Doçenti
Çocuk Endokrinolojisi Uzmanı, Ankara

Filiz Yetimakman

Pediatric Uzmanı
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Çocuk Yoğun Bakımı Bilim Dalı, Ankara

Cem Yıldırım

Göz Hastalıkları Profesörü
Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları
Anabilim Dalı, Denizli

Fatma Elif Yıldırım

Dermatoloji Yardımcı Doçenti
Sanko Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar
Anabilim Dalı, Gaziantep

Gonca Kılıç Yıldırım

Çocuk Metabolizma Hastalıkları Uzmanı
Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Metabolizma Hastalıkları
Bilim Dalı, Eskişehir

Bilal Yıldız

Çocuk Nefrolojisi Uzmanı
Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Nefrolojisi Bilim Dalı, Eskişehir

Cemil Yıldız

Ortopedi ve Travmatoloji Profesörü
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Tıp Fakültesi Ortopedi ve
Travmatoloji Anabilim Dalı, Ankara

Leman Akcan Yıldız

Pediatric Uzmanı
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Çocuk Acil Bilim Dalı, Ankara

Dinçer Yıldızdaş

Pediatric Profesörü
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Çocuk Yoğun Bakımı Bilim Dalı, Adana

Hacer Yapıcıoğlu Yıldızdaş

Pediatric Profesörü
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Neonatoloji Bilim Dalı, Adana

Aslı Turgutoğlu Yılmaz

Pediatric Araştırma Görevlisi
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı, Ankara

Ebru Yılmaz

Pediatric Uzmanı
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Bilim Dalı,
Kayseri

Gonca Yılmaz

Pediatric Profesörü
Karabük Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Sosyal Pediatric Bilim Dalı, Karabük

Hayri Levent Yılmaz

Pediatric Profesörü
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Çocuk Acil Bilim Dalı, Adana

Mustafa Yılmaz

Pediatric Profesörü
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Çocuk İmmünolojisi ve Hastalıkları Bilim Dalı,
Adana

Pınar Topcu Yılmaz

Göz Hastalıkları Uzmanı
Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları
Bölümü, Ankara

Resul Yılmaz

Pediatric Doçenti
Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları Anabilim Dalı, Tokat

Ünsal Yılmaz

Pediatric Doçenti
Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma
Hastanesi Çocuk Nörolojisi Bölümü, İzmir

Şule Yiğit

Pediatric Profesörü
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Neonatoloji Bilim Dalı, Ankara

Uluç Yiş

Pediatric Profesörü
Dokuz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, İzmir

Tuba Çelen Yoldaş

Pediatric Uzmanı
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Gelişimsel Pediatric Bilim Dalı, Ankara

Kadriye Yurdakök

Pediatric Profesörü
Hacettepe Üniversitesi Çocuk Sağlığı Enstitüsü
Sosyal Pediatric Anabilim Dalı, Ankara

Murat Yurdakök

Pediatric Profesörü
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Neonatoloji Bilim Dalı, Ankara

Pınar Yurtbaşı

Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Profesörü
Ankara

Yüksel Yurttaş

Ortopedi ve Travmatoloji Doçenti
Ankara

Aysel Yüce

Pediatric Profesörü
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Çocuk Gastroenterolojisi Bilim Dalı, Ankara

Cengiz Zeybek

Çocuk Nefrolojisi Uzmanı
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı
ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Nefrolojisi Bölümü, Ankara

Çiğdem Aktuğlu Zeybek

Pediatric Doçenti
İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Metabolizma Hastalıkları
Bilim Dalı, İstanbul

Şule Zıylan

Göz Hastalıkları Profesörü
Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı,
İstanbul

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ

ÇOCUKLAR ve HEKİMLERİ LV

Murat Yurdakök

CİLT 1

KISIM 1

ANADOLU'DA ÇOCUK HEKİMLİĞİNİN TARİHİ

Murat Yurdakök

1. Çok Eski (Arkaik) Dönem 3
2. Yunan-Roma Dönemi 8
3. Eski Türkler Dönemi 18
4. Orta Çağ Dönemi 21
5. Türkçe Eserler Dönemi 33
6. Batı Tıbbını Tanıma (Çeviriler) Dönemi 40
7. Yapılanma (Tıbbiye) Dönemi 46
8. Yeniden Yapılanma (Reform) Dönemi 64
9. Yeniden Doğuş (Rönesans) Dönemi 69

KISIM 2

SOSYAL PEDIATRİ

Kısım Editörleri: Kadriye Yurdakök, Songül Yalçın

Ana Bölüm 1: TEMEL KONULAR

1. Sosyal Pediatri Nedir? 85
Kadriye Yurdakök
2. Türkiye'de Çocuk Sağlığı Durumu ve
Ulusal Sağlık Programları 88
S. Songül Yalçın
3. Çocuk Hakları Sözleşmesi 105
Selda Bülbül

Ana Bölüm 2: ÇOCUK SAĞLIĞI İZLEMLERİ

4. Çocuk Sağlığı İzlemi 111
Gülbin Gökçay
5. Büyümenin İzlenmesi ve
Değerlendirilmesi 115
S. Songül Yalçın
6. Gelişmenin İzlenmesi ve
Değerlendirilmesi 127
Elif N. Özmert
7. Emzirmenin Desteklenmesi ve
Yaygınlaştırılması 131
Emel Gür
8. Tamamlayıcı Beslenme 135
Aysu Duyan Çamurdan
9. Sık Görülen Beslenme-Yeme Sorunlarına
Yaklaşım 140
Elif N. Özmert
10. Erken Çocukluk Beslenmesinin
Yaşam Boyu Etkileri 144
S. Songül Yalçın
11. Bebek ve Çocuk Bakımı 150
Emel Örün
12. İnfantil Kolik 155
Nilgün Çöl
13. Ulusal Aşı Programı ve Uygulamalar 160
Sevtap Velipaşaoğlu Güney
14. Okula Hazırlık 165
Nurdan Evliyaoğlu

Ana Bölüm 3: SIK GÖRÜLEN ENFEKSİYONLARA YAKLAŞIM

15. İshalli Hastalıklara Yaklaşım 168
Sadık Akşit
16. Akut Solunum Yolu Enfeksiyonlarına
Yaklaşım 175
S. Songül Yalçın

Ana Bölüm 4: ÇEVRE SAĞLIĞI

17. Çocuk ve Çevre 182
Çağatay Güler

18. Çevre Kirliliği ve Fetus	209
<i>Kadriye Yurdakök</i>	
19. Dış Ortam Hava Kirliliği ve Fetus	217
<i>Kadriye Yurdakök</i>	
20. Toksik Ağır Metaller	220
<i>Arzu Dursun</i>	
21. Kalıcı Organik Kirleticiler.	228
<i>Emel Örün</i>	
22. Endokrin Bozucular	235
<i>Begüm Yurdakök Dikmen</i>	
23. Plastikler ve Çocuk Sağlığı	241
<i>Birce Sunman, Kadriye Yurdakök</i>	
24. Radyasyonun Etkileri	253
<i>Songül Acar Vaizoğlu</i>	
25. İyonlaştıran Radyasyon.	259
<i>Songül Acar Vaizoğlu</i>	
26. Ultraviyole Radyasyon.	265
<i>Songül Acar Vaizoğlu</i>	
27. Radyofrekans ve Mikrodalga Radyasyon	269
<i>Songül Acar Vaizoğlu</i>	
28. Çevre Öyküsü.	276
<i>Elif N. Özmert</i>	

Ana Bölüm 5: GIDA GÜVENLİĞİ

29. Gıda Güvenliği	279
<i>Aylin Ayaz</i>	
30. Su Güvenliği	282
<i>Derya Dikmen</i>	
31. Gıdalarda Isıl İşlem Sonucu Oluşan Toksik Yapılar	288
<i>Efsun Karabudak</i>	
32. Gıda Katkı Maddeleri	299
<i>Muhittin Tayfur</i>	
33. Nitrat ve Nitrit	304
<i>Reyhan Nergiz Ünal</i>	
34. Melamin	308
<i>Begüm Yurdakök Dikmen, Ayhan Filazi</i>	
35. Genetiği Değiştirilmiş Gıdalar	309
<i>Zeynep Caferoğlu, Gülhan Samur</i>	
36. Genetiği Değiştirilmiş Organizmalar ve Alerji	312
<i>Pınar Gür Çetinkaya, Ümit Murat Şahiner</i>	
37. Organik Gıdalar	315
<i>Zeynep Caferoğlu, Gülhan Samur</i>	
38. Gıda Etiketleri.	318
<i>Elif İnan Eroğlu, Aylin Ayaz</i>	

Ana Bölüm 6: AİLEDE DEĞİŞİM SÜRECİNİN YÖNETİMİ

39. Evlat Edinme ve Koruyucu Aile Bakımı	325
<i>Meda Kondolot</i>	
40. Boşanma ve Çocuk	332
<i>O. Tolga İnce</i>	

Ana Bölüm 7: İSTİSMAR VE İHMAL

41. Fiziksel İstismar	337
<i>Gonca Yılmaz, Mahmut Turgut</i>	
42. Duygusal İstismar ve İhmal	345
<i>Filiz Şimşek Orhon</i>	
43. Cinsel İstismar	350
<i>Figen Şahin Dağı, Yaşar Topal</i>	
44. İhmal	356
<i>Figen Şahin Dağı, Nazmi Mutlu Karakaş</i>	
45. Münchausen By Proxy Sendromu	359
<i>O. Tolga İnce</i>	
46. Çocuk İstismarı ve İhmalinin Uzun Dönem Biyo-Psiko-Sosyal Etkileri . . .	366
<i>Elif N. Özmert</i>	

Ana Bölüm 8: GÜÇ KOŞULLARDA YAŞAYAN ÇOCUKLARIN SAĞLIĞI

47. Savaşlar ve Çocuk Sağlığı	372
<i>Ufuk Beyazova</i>	
48. Doğal Afetler ve Çocuk Sağlığı	374
<i>Ufuk Beyazova</i>	
49. Göçmen Çocuklar	375
<i>Ufuk Beyazova</i>	
50. Çalışan Çocuklar	377
<i>Ahmet Ergin</i>	

Ana Bölüm 9: DİĞER KONULAR

51. Medya ve Çocuk Sağlığı	385
<i>Meltem İleri Akçaboy, Betül Ulukol</i>	
52. Ani Bebek Ölümü Sendromu.	389
<i>Beril Talim</i>	
53. Yaralanmalarda Risk Etkenleri ve Önleme. . .	395
<i>Serpil Uğur Baysal</i>	

KISIM 3

GELİŞİMSEL PEDIATRİ

Kısım Editörü: Elif N. Özmert

Ana Bölüm 1: GELİŞMENİN İZLEMİ

1. Temel Kavramlar	409
<i>Elif N. Özmert</i>	

2. Motor Gelişim	411
<i>Tuba Çelen Yoldaş, Elif N. Özmert</i>	
3. Bilişsel Gelişim	417
<i>Elif N. Özmert</i>	
4. Konuşma ve Dil Gelişimi	421
<i>Adem Aydın, O. Tolga İnce</i>	
5. Sosyal Duygusal Gelişim	428
<i>A. Berna Aytaç, Zehra Uçanok</i>	
6. Cinsel Kimlik ve Cinsel Davranış	438
<i>Orhan Derman</i>	

Ana Bölüm 2: GELİŞİMSEL FARKLILIKLAR

7. Uyku ve Uyku Bozuklukları	441
<i>Elif N. Özmert</i>	
8. Enürezis	446
<i>Tuba Çelen Yoldaş, Elif N. Özmert</i>	
9. Enkoprezis	450
<i>Tuba Çelen Yoldaş, Elif N. Özmert</i>	

Ana Bölüm 3: ÖĞRENME BOZUKLUKLARI

10. Öğrenme Güçlüğü	455
<i>Elif N. Özmert</i>	
11. Nörolojik Gelişim Sorunları	457
<i>Banu Anlar</i>	
12. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu	461
<i>A. Şebnem Soysal Acar</i>	
13. Özgül Öğrenme Bozukluğu	468
<i>A. Şebnem Soysal Acar</i>	
14. Dil Gelişim ve İletişim Bozuklukları	478
<i>Adem Aydın, O. Tolga İnce</i>	
15. Global Gelişme Geriliği ve Zihinsel Yetersizlik	483
<i>Göknur Haliloğlu</i>	
16. Özel Eğitim ve Özel Eğitime Gereklinimi Olan Çocuklar	490
<i>Gözde Tomris, İbrahim H. Diken</i>	

Ana Bölüm 4: HASTA ÇOCUK VE ERGENE YAKLAŞIM

17. Hastalıklar Karşısında Çocuk ve Ergen	506
<i>A. Şebnem Soysal Acar</i>	
18. İletişim ve Görüşme Teknikleri	509
<i>Elif N. Özmert</i>	
19. Hasteneye Yatırılan Çocuk ve Ergen	511
<i>A. Şebnem Soysal Acar</i>	
20. Hasta ve Aile Merkezli Bakım	514
<i>Elif N. Özmert</i>	
21. Son Dönem Hasta Bakımı	515
<i>Elif N. Özmert</i>	

22. Ölüm Karşısında Çocuk ve Ergen	517
<i>A. Şebnem Soysal Acar</i>	
23. Ölen Çocuğun Ailesine Yardım	526
<i>Elif N. Özmert</i>	

KISIM 4

RUH SAĞLIĞI

Kısım Editörü: Füsun Ç. Çuhadaroglu

1. Ruhsal Değerlendirme	531
<i>Dilşad Foto Özdemir</i>	
2. Uyum Bozukluğu	535
<i>Dilşad Foto Özdemir</i>	
3. Otizm Spektrum Bozuklukları	538
<i>Pınar Yurtbaşı</i>	
4. Anksiyete Bozuklukları	545
<i>Özden Şükran Üneri</i>	
5. Duygudurum Bozuklukları	555
<i>Devrim Akdemir</i>	
6. Davranım Bozukluğu	560
<i>Elvan İşeri, Dicle Büyüktaşkın</i>	
7. Dürtü Kontrol Bozukluğu	563
<i>Elvan İşeri, Dicle Büyüktaşkın</i>	
8. Karşıt Olma Karşı Gelme Bozukluğu	566
<i>Elvan İşeri, Ahmet Özasan</i>	
9. Cinsel Kimlik Bozukluğu/ Cinsiyet Distrofisi	569
<i>Dilşad Foto Özdemir, Büşra Sultan Aydos</i>	
10. Tik Bozuklukları	574
<i>Elvan İşeri, Hüseyin Tunca</i>	
11. Bedensel Belirti Bozuklukları	577
<i>Berna Özsungur</i>	
12. Alkol ve Madde Kullanım Bozuklukları	586
<i>Gül Karaçetin, Özhan Yalçın</i>	
13. İnternet Bağımlılığı / Problemlili İnternet Kullanımı	595
<i>Dilşad Foto Özdemir</i>	
14. Erken Başlangıçlı Şizofreni	600
<i>Devrim Akdemir</i>	

KISIM 5

AKUT HASTALIĞI OLAN ÇOCUK

Kısım Editörü: Benan Bayrakçı

1. Ateşli Çocuğa Yaklaşım	607
<i>Özlem Tekşam, Leman Akcan Yıldız</i>	
2. Akut Karın Ağrısına Yaklaşım	613
<i>Şükrü Paksu</i>	

3. Solunum Yetmezliği	627
<i>Nurettin Onur Kutlu</i>	
4. Üst Solunum Yollarının Akut Tıkanıklıkları	636
<i>İbrahim Etem Pişkin</i>	
5. Dolaşım Yetmezliği	640
<i>Filiz Yetimakman, Benan Bayrakçı</i>	
6. Çoklu Organ Disfonksiyon Sendromu	649
<i>Demet Demirkol</i>	
7. Status Epileptikus	656
<i>Tanıl Kendirli, Serhat Emeksiz</i>	
8. Bilinç Değişikliği	665
<i>Resul Yılmaz, Ali Gül</i>	
9. Açıkça Hayatı Tehdit Eden Olay	675
<i>Ekrem Güler</i>	
10. Senkop	681
<i>Ahmet Güzel</i>	
11. Temel Yaşam Desteği	687
<i>Filiz Yetimakman, Benan Bayrakçı</i>	
12. İleri Yaşam Desteği	693
<i>Murat Tanyıldız, Benan Bayrakçı</i>	
13. Hızlı Entübasyon	704
<i>Ali Furkan Çetin, Benan Bayrakçı</i>	
14. Hastaların Nakli	711
<i>Özlem Tekşam, Ayşe Gültekinil Keser</i>	
15. Kafa İçi Basıncının Artışı ve Beyin Ödemi	717
<i>Agop Çıtak</i>	
16. Perioperatif Bakım	727
<i>Gökhan Kalkan</i>	
17. Sedasyon ve Analjezi	729
<i>Dinçer Yıldızdaş</i>	
18. Sıvı Dengesi Bozuklukları	737
<i>Kaan Gülleroğlu, Esra Baskın</i>	
19. Asit Baz Dengesi Bozuklukları	743
<i>Umut Selda Bayrakçı</i>	
20. Elektrolit Dengesi Bozuklukları	754
<i>Umut Selda Bayrakçı</i>	
21. Kafa ve Omurga Travması	767
<i>Murat Duman, Anıl Er</i>	
22. Genel Vücut Travması	784
<i>Emrah Şenel</i>	
23. Yanık	800
<i>Selman Kesici, Benan Bayrakçı</i>	
24. Elektrik Çarpması	804
<i>Sinan Oğuz, Benan Bayrakçı</i>	
25. Suda Boğulma	808
<i>Ayhan Yaman, Benan Bayrakçı</i>	

26. Yabancı Cisim Aspirasyonları	814
<i>Mehmet Davutoğlu, Tahir Dalkıran</i>	
27. Kostik Madde Alımı	819
<i>Hayri Levent Yılmaz</i>	
28. Zehirlenmelere Genel Yaklaşım	822
<i>Özlem Tekşam, Benan Bayrakçı</i>	
29. Zehirli Isırık ve Sokmalar	829
<i>Mehmet Boşnak</i>	
30. Sıcak Çarpması	838
<i>Mutlu Uysal Yazıcı, Benan Bayrakçı</i>	
31. Soğuk Yaralanmaları	843
<i>Ahmet Birbilen, Benan Bayrakçı</i>	
32. İnhalasyon Zedelenmesi	846
<i>Esra Koçkuzu, Benan Bayrakçı</i>	

KISIM 6

YENİDOĞAN HASTALIKLARI

Kısım Editörü: Şule Yiğit

Ana Bölüm 1: FETUSUN İZLEMİ

1. Normal Gebelik ve Antenatal İzlem	855
<i>Özgür Özyüncü, Emine Aydın, M. Sinan Beksaç</i>	
2. Yüksek Riskli Gebelikler ve İzlem	861
<i>Özgür Özyüncü, Emine Aydın, M. Sinan Beksaç</i>	
3. Prenatal Tanı ve İnvaziv Fetal Girişimler	862
<i>Özgür Özyüncü, Emine Aydın, M. Sinan Beksaç</i>	

Ana Bölüm 2: YENİDOĞAN BAKIMI

4. Mortalite, Morbidite, Prognoz	866
<i>Nilgün Kültürsay</i>	
5. Resüsitasyon	877
<i>Zeynep İnce</i>	
6. Doğum Yaralanmaları	884
<i>Zeynep İnce</i>	
7. Fizik Muayene	892
<i>Yıldız Atalay</i>	
8. Uterus Dışı Yaşama Fizyolojik Uyum	909
<i>Asuman Çoban</i>	
9. Bakım ve İzlem	913
<i>Asuman Çoban</i>	

Ana Bölüm 3: YÜKSEK RİSKLİ GEBELİKLER

10. Prematüre, Gebelik Yaşına Göre Küçük ve İleri Derecede Düşük Doğum Ağırlıklı Bebekler	923
<i>Mine Özdi, Yıldız Perk</i>	
11. Çoğul Gebelikler	927
<i>Nihal Oygür</i>	

12. Diyabetik Anne Bebeği	931
<i>Nihal Oygür</i>	
13. Prenatal Üriner Malformasyon Tanılı Bebek	936
<i>Turan Tunç</i>	
14. Otoimmün veya İsoimmün Hastalıklı Anne Bebeği	944
<i>Turan Tunç</i>	
15. Madde Suistimali Yapan Anne Bebeği	948
<i>Turan Tunç</i>	

Ana Bölüm 4: FETUSUN İZLEMİ

16. Tüberkülozlu veya Tüberküloz Şüphesi Olan Anne Bebeği	953
<i>Ayşe Sevim Gökalp</i>	
17. Hepatit B Yüzey Antijeni Pozitif Annenin Bebeği	956
<i>Ayşe Engin Arısoy</i>	
18. Hepatit C Virus Enfeksiyonlu Annenin Bebeği	958
<i>Ayşe Engin Arısoy</i>	
19. Konjenital ve Perinatal Sitomegalovirus (CMV) Enfeksiyonu	960
<i>Gülcan Türker</i>	
20. Konjenital Toksoplazma Enfeksiyonları	963
<i>Gülcan Türker</i>	
21. Varisella Geçiren Anne Bebeği	968
<i>Demet Oğuz, Ayla Günlemez</i>	
22. Genital Herpesli Annenin Bebeği	970
<i>Olca Işık, Ayla Günlemez</i>	
23. HIV Pozitif Annenin Bebeği	974
<i>Olca Işık, Ayla Günlemez</i>	

Ana Bölüm 5: BESLENME

24. Ağızdan Beslenme	978
<i>Canan Türkyılmaz</i>	
25. Enteral Beslenme	994
<i>Canan Türkyılmaz</i>	
26. Parenteral Beslenme	1004
<i>Betül Acunaş</i>	

Ana Bölüm 6: SIVI, ELEKTROLİT VE GLUKOZ DENGESİZLİĞİ

27. Hipovolemi ve Hipotansiyon	1012
<i>Ercan Sivash</i>	
28. Sodyum ve Potasyum Düzeylerindeki Değişiklikler	1018
<i>Ömer Erdeve</i>	

29. Hipoglisemi ve Hiperglisemi	1027
<i>Hilal Özkan</i>	
30. Asidoz ve Alkaloz	1037
<i>Merih Çetinkaya</i>	
31. Hipokalsemi ve Hipomagnezemi	1042
<i>Hacer Ergin</i>	
32. Hipofosfatemi ve Hiperfosfatemi	1050
<i>Hacer Ergin</i>	
33. Prematüre Osteopenisi	1056
<i>Tuğba Gürsoy</i>	

Ana Bölüm 7: HİPERBİLİRÜBİNEMİ VE HİDROPS FETALİS

34. Sarılık	1060
<i>S. Ümit Sarıcı</i>	
35. Hidrops Fetalis	1074
<i>Demet Terek, Mehmet Yalaz</i>	

Ana Bölüm 8: YENİDOĞANIN ENFEKSİYON HASTALIKLARI

36. İntrauterin Enfeksiyonlar	1086
<i>Mehmet Satar</i>	
37. Sepsis ve Menenjit	1092
<i>Nilgün Köksal</i>	
38. Konjunktivit	1101
<i>Esra Önal</i>	
39. Pnömoni	1102
<i>Esra Önal</i>	
40. Üriner Enfeksiyonlar	1103
<i>Hacer Yapıcıoğlu Yıldızdaş</i>	
41. Omfalit ve Selülit	1107
<i>Hacer Yapıcıoğlu Yıldızdaş</i>	

Ana Bölüm 9: YENİDOĞANIN AKCİĞER HASTALIKLARI

42. Yenidoğanın Geçici Takipnesi	1109
<i>Aslı Memişoğlu, Eren Özek</i>	
43. Respiratuvar Distres Sendromu	1115
<i>Aslı Memişoğlu, Eren Özek</i>	
44. Mekonyum Aspirasyon Sendromu	1125
<i>Saadet Arsan</i>	
45. Pulmoner Hava Kaçakları	1129
<i>Saadet Arsan</i>	
46. Pulmoner Kanama	1133
<i>Saadet Arsan</i>	
47. Diyafram Hernisi	1134
<i>Ebru Ergenekon</i>	

48. Bronkopulmoner Displazi 1142
Hasan Özkan
49. Kan Gazlarının Değerlendirilmesi. 1151
Burçin İşcan, Nuray Duman
50. Solunum Desteğinin İlkeleri. 1155
Funda Tüzün, Nuray Duman

Ana Bölüm 10: YENİDOĞANIN KALP HASTALIKLARI

51. Siyanotik Yenidoğan Bebeğe Yaklaşım 1171
Esin Koç
52. Pulmoner Hipertansiyon 1178
Canan Aygün
53. Patent Duktus Arteriyozus 1183
H. Tolga Çelik, Şule Yiğit

Ana Bölüm 11: YENİDOĞANIN KARIN HASTALIKLARI

54. Gastroösefageal Reflü Hastalığı 1194
Mustafa Akçakış
55. Abdominal Duvar Defektleri 1198
Mustafa Akçakış
56. Nekrotizan Enterokolit 1201
Mete Akisü
57. Gastrointestinal Sistem Anomalileri 1209
Özden Turan, Ayşe Ecevit

Ana Bölüm 12: YENİDOĞANIN KAN HASTALIKLARI

58. Anemi 1220
Didem Aliefendioğlu
59. Polisitemi. 1231
Didem Aliefendioğlu
60. Trombositopeni 1234
Didem Aliefendioğlu, Nilüfer Güzoğlu
61. Kanama ve Tromboz 1241
H. Tolga Çelik, Şule Yiğit

Ana Bölüm 13: YENİDOĞANIN NÖROLOJİK HASTALIKLARI

62. Apne..... 1262
Şükrü Küçüködük
63. Konvülsiyonlar 1266
Şükrü Küçüködük
64. İntraventriküler Kanama. 1276
Abdullah Kumral
65. Hidrosefali. 1284
Abdullah Kumral
66. Hipoksik İskemik Ensefalopati 1290
Abdullah Kumral
67. Nöral Tüp Defektleri 1295
Mehmet Mutlu, Yakup Aslan

68. Santral Sinir Sisteminin Vasküler Malformasyonları. 1300
Mehmet Mutlu, Yakup Aslan
69. Ağrı Kontrolü ve Sedasyon 1302
Özge Altun Köroğlu

Ana Bölüm 14: YENİDOĞANIN TABURCULUĞU VE NAKİL

70. Taburculuk Ölçütleri 1309
Defne Engür, Münevver Kaynak Türkmen
71. Prematüre Retinopatisi: Korunma ve Tarama 1312
Hülya Özdemir, Hülya Bilgen
72. Taburculuk Sonrası İzlem ve Beslenme 1322
Neslihan Tekin
73. Prematüre Bebeklerin Aşılması 1329
Rahmi Örs
74. Respiratuar Sinsisyal Virus Enfeksiyonu: Önlem ve Profilaksi 1333
Rahmi Örs
75. Riskli Yenidoğanın Nörogelişimsel İzlemi .. 1336
İlke Mungan Akın, Begüm Atasay
76. Stabilizasyon ve Nakil 1339
Nejat Narlı

CİLT 2

KISIM 7

ERGEN HASTALIKLARI

Kısım Editörü: Orhan Derman

Ana Bölüm 1: BÜYÜME VE GELİŞME

1. Kızlarda Büyüme ve Cinsel Gelişme 1367
Ahmet Anık, Atilla Büyükgebiz
2. Erkeklerde Büyüme ve Cinsel Gelişme 1372
Ömer Tarım
3. Psikososyal Olgunlaşma ve Ailenin Rolü ... 1373
Zeynep Tüzün, Ece Ataman

Ana Bölüm 2: ERGENLERE ÖZGÜ SORUNLAR

4. Beslenme ve Yeme Bozuklukları 1377
Melis P. Kızılkın, Nuray Ö. Kanbur
5. Cinsellik ve Cinsel Yaşam 1385
Orhan Derman
6. Cinsel İstismar 1387
Orhan Derman

7. Cinsel Yolla Bulaşan Enfeksiyonlar	1391
<i>Yasemin Düzçeker</i>	
8. Hirşütizm	1400
<i>Yasemin Düzçeker, Sinem Akgül</i>	
9. Şiddet Davranışı	1409
<i>Mehtap Acar, Orhan Derman</i>	
10. Madde Kullanımı ve Bağımlılık	1412
<i>Orhan Derman</i>	
11. Sağlık Hizmetlerinin Verilmesi	1420
<i>Hilal Özcebe</i>	

Ana Bölüm 3: CİNSEL HASTALIKLAR

12. Meme Malformasyonları	1424
<i>Mehtap Acar, Sinem Akgül</i>	
13. Jinekomasti	1426
<i>Yaşar Durmaz, Sinem Akgül</i>	
14. Menstürasyon Sorunları	1430
<i>Demet Taş, Orhan Derman</i>	
15. Anormal Uterus Kanaması	1449
<i>Yasemin Düzçeker, Sinem Akgül</i>	
16. Vajinal Akıntılar	1455
<i>Ayfer Gözü Pirinçioğlu</i>	
17. Polikistik Over Sendromu	1460
<i>Raziye Dut, Orhan Derman</i>	
18. İnsan Papilloma Virus (HPV) Enfeksiyonu	1465
<i>Zeynep Öz, Tezer Kutluk</i>	
19. Gebelik	1469
<i>Ayfer Gözü Pirinçioğlu, Özgür Özyüncü</i>	
20. Kontrasepsiyon	1474
<i>Fatma Doğa Öcal, Zehra Aycan</i>	
21. Sporcu Sağlığı	1479
<i>Raziye Dut, Orhan Derman</i>	

KISIM 8

BESLENME

Kısım Editörü: H. Serap Sivri

1. Enerji, Besin Öğeleri ve Normal Besin Gereksinimleri	1489
<i>Hülya Gökmen Özel</i>	
2. Nutrisyonel Yeterliliğin Değerlendirilmesi	1502
<i>S. Songül Yalçın</i>	
3. Protein Enerji Malnutrisyonu	1505
<i>Çiğdem Seher Kasapkara</i>	
4. Aşırı Kilo ve Obesite	1516
<i>Aynur Küçükongar Yavaş</i>	

5. Vitamin A	1519
<i>Melis Köse</i>	
6. Vitamin B Kompleksi	1523
<i>Emine Pektaş</i>	
7. Vitamin C	1533
<i>Asburçe Bike Olgaç</i>	
8. Vitamin D	1540
<i>Ebru Canda</i>	
9. Vitamin E	1547
<i>Burcu Öztürk Hişmi</i>	
10. Vitamin K	1552
<i>Aslı İnci</i>	
11. Mineraller ve Eser Elementler	1557
<i>Özlem Ünal</i>	

KISIM 9

KALITSAL METABOLİZMA HASTALIKLARI

Kısım Editörü: Turgay Coşkun

1. Taramalar	1567
<i>Mahmut Çoker</i>	
2. Tanısal Yaklaşım İlkeleri	1575
<i>Turgay Coşkun</i>	
3. Hiperfenilalaninemiler	1603
<i>Turgay Coşkun</i>	
4. Diğer Amino Asit Metabolizması Bozuklukları	1617
<i>Mustafa Kılıç, Burcu Öztürk Hişmi, Özlem Ünal, Halil İbrahim Aydın</i>	
5. Üre Döngüsü Bozuklukları	1657
<i>Sema Kalkan Uçar</i>	
6. Organik Asidemiler	1667
<i>Mustafa Kendirci, Fatih Kardaş, Pembe Soylu Üstkoyuncu, Songül Gökay</i>	
7. Vitaminlere Yanıtlı Metabolik Hastalıklar	1685
<i>Çiğdem Seher Kasapkara</i>	
8. Yağ Asidi Oksidasyon Bozuklukları	1695
<i>Gülden Gökçay</i>	
9. Ketojeniz ve Ketoliz Bozuklukları	1706
<i>Fatma Tuba Eminoğlu</i>	
10. Karbonhidrat Metabolizması Bozuklukları	1710
<i>Mübeccel Demirkol, Mehmet Cihan Balcı</i>	
11. Konjenital Glikozilasyon Bozuklukları	1745
<i>Halil İbrahim Aydın</i>	
12. Mitokondriyal Hastalıklar	1779
<i>Leyla Tümer, Aslı İnci</i>	

13. Lizozomal Depo Hastalıkları	1791
<i>Mustafa Kılıç</i>	
14. Peroksizomal Bozukluklar	1813
<i>İlyas Okur</i>	
15. Lipid ve Safra Asidi Metabolizması Bozuklukları	1821
<i>Özlem Ünal</i>	
16. Dislipidemiler	1835
<i>Ali Dursun, H. Hakan Aykan</i>	
17. Porfiriler	1851
<i>Erdoğan Soyuçen, Mesut Saka</i>	
18. Pürin ve Pirimidin Metabolizması Bozuklukları	1859
<i>Burcu Öztürk Hişmi</i>	
19. Metal Metabolizması Bozuklukları	1870
<i>Sultan Durmuş Aydoğdu, Kürşat Bora Çarman, Zeynep Canan Özdemir, Coşkun Yazar, Gonca Yıldırım, Bilal Yıldız</i>	
20. Nörotransmitter Metabolizması Bozuklukları	1895
<i>Çiğdem Aktuğlu Zeybek</i>	
21. Serebral Kreatin Eksiklikleri	1902
<i>Göknur Haliloğlu</i>	
22. Hipofosfatazya	1907
<i>Halil Sağlam</i>	
23. Sürfaktan Metabolizması Bozuklukları	1911
<i>Murat Yurdakök</i>	
24. Bilirubin Metabolizması Bozuklukları	1925
<i>Murat Yurdakök</i>	
25. Yeni Nesil Omik Teknolojileri	1931
<i>Basri Gülbakan</i>	

KISIM 10

KLİNİK GENETİK VE DISMORFOLOJİ

Kısım Editörü: Koray Boduroğlu

Ana Bölüm 1: GENEL YAKLAŞIM

1. Kalıtım Şekilleri	1941
<i>M. Derya Erçal</i>	
2. Dismorfik Bebeğe Yaklaşım	1946
<i>M. Derya Erçal</i>	
3. Teratojenler	1951
<i>Özlem Giray Bozkaya</i>	
4. Genetik Danışmanlık	1965
<i>M. Özgür Çoğulu</i>	
5. Genetik Tanı Testleri	1971
<i>Mehmet Alikaşifoğlu</i>	

Ana Bölüm 2: GENETİK HASTALIKLAR

6. Kromozom Hastalıkları	1984
<i>Dilek Aktaş</i>	
7. Çoklu Konjenital Anomali Sendromları	2003
<i>Ercan Mıhçı, Banu Nur</i>	
8. Zihinsel Yetersizliğe Yaklaşım	2018
<i>Gülen Eda Utine</i>	
9. İskeletin Genetik Hastalıkları	2024
<i>Pelin Özlem Şimşek Kiper, Yasemin Alanay</i>	
10. Konjenital Kontraktürler ve Artrogripozis	2041
<i>Beyhan Tüysüz</i>	
11. Bağ Dokusunun Genetik Hastalıkları	2047
<i>Pelin Özlem Şimşek Kiper</i>	
12. Genetik Lipodistrofiler	2092
<i>Fatih Süheyl Ezgü</i>	
13. Nörokütanöz Hastalıklar	2098
<i>Özlem Akgün Doğan, Koray Boduroğlu</i>	
14. DNA Tamir Mekanizması Bozukluğu Nedeniyle Oluşan Hastalıklar	2113
<i>F. Ferda Özkanay, Esra Işık, Tahir Atik</i>	

KISIM 11

İMMÜNOLOJİK HASTALIKLAR

Kısım Editörü: İlhan Tezcan

1. Primer İmmün Yetmezliklerin Genel Özellikleri ve Sınıflandırma	2129
<i>Ayşegül Akarsu, İlhan Tezcan</i>	
2. Primer İmmün Yetmezliklere Yaklaşım	2130
<i>Deniz Çağdaş Ayvaz</i>	
3. Kombine İmmün Yetmezlikler	2136
<i>Deniz Çağdaş Ayvaz</i>	
4. Eşlik Eden Özellikleri ve Sendromik Bulguları Olan Kombine İmmün Yetmezlikler	2143
<i>Betül Karaatmaca, Deniz Çağdaş Ayvaz, İlhan Tezcan</i>	
5. Primer Antikor Eksiklikleri	2149
<i>Saliha Esenboğa, İlhan Tezcan</i>	
6. İmmün Sistemin Regülasyon Bozukluğuna Bağlı Hastalıklar	2157
<i>Saliha Esenboğa, Deniz Çağdaş Ayvaz</i>	
7. Fagositer Sistem Defektleri	2166
<i>Duygu Demirtaş, Deniz Çağdaş Ayvaz, İlhan Tezcan</i>	
8. Doğal İmmün Sistem Hastalıkları	2173
<i>Saliha Esenboğa, Deniz Çağdaş Ayvaz</i>	
9. Primer Kompleman Eksiklikleri	2179
<i>Ayşegül Akarsu, Deniz Çağdaş Ayvaz</i>	

10. Primer İmmün Yetmezliklerin Tanısında Kullanılan İlk Basamak Laboratuvar Testleri. 2185
Duygu Demirtaş, Çağman Tan Sun, Baran Erman, İlhan Tezcan
11. İmmün Yetmezliklerde İmmünglobulin Tedavisi. 2188
Betül Karaatmaca, Deniz Çağdaş Ayvaz
12. Primer İmmün Yetmezlik Hastalıklarında Hematopoietik Kök Hücre Transplantasyonu. 2194
Saliha Esenboğa, Deniz Çağdaş Ayvaz, İlhan Tezcan

KISIM 12

ALERJİK HASTALIKLAR

Kısım Editörü: Bülent Enis Şekerel

Ana Bölüm 1: TEMEL KONULAR

1. Alerji ve Atopik Hastalıkların İmmünolojik Temelleri. 2201
Esra Birben
2. Alerjik Hastalıkların Tanısı. 2211
Ayşenur Kaya Aygün, Ersoy Civelek
3. Alerjik Hastalıkların Tedavi İlkeleri. 2217
S. Tolga Yavuz

Ana Bölüm 2: ALERJİK HASTALIKLAR

4. Astım. 2228
Ümit Murat Şahiner
5. Alerjik Rinit. 2250
Ayşe Betül Büyüktiryaki
6. Alerjik Konjunktivit. 2263
Ayhan Söğüt
7. Atopik Dermatit. 2270
Dilek Doğruel Karagöz, Derya Ufuk Altıntaş
8. Ürtiker. 2281
Zeynep Tamay
9. Anjiyoödem. 2289
Mustafa Yılmaz, Aylin Kont Özhan
10. Anafilaksi. 2295
Murat Özer, Bülent Enis Şekerel
11. Böcek Alerjisi. 2304
Hakan Güvenir, Can N. Kocabaş
12. Besin Alerjisi ve Reaksiyonları. 2310
Cansın Saçkesen
13. İlaç Alerjisi ve Reaksiyonları. 2318
Özge Soyer
14. Lateks Alerjisi. 2328
Fazıl Orhan

KISIM 13

ROMATOLOJİK HASTALIKLAR

Kısım Editörü: Seza Özen

1. Otoenflamatuar Hastalıklar. 2335
Ezgi Deniz Batu, Yelda Bilginer
2. Juvenil İdiopatik Artrit. 2352
Kenan Barut, Özgür Kasapçopur
3. Spondiloartritler. 2361
Zehra Serap Arıcı, Yelda Bilginer
4. Sistemik Lupus Eritematozus. 2366
Fehime Kara Eroğlu, Seza Özen
5. Juvenil Dermatomiyozi. 2374
Özge Altuğ Gücenmez, Balahan Bora Makay, Erbil Ünsal
6. Juvenil Skleroderma. 2383
Erkan Demirkaya, Zehra Serap Arıcı
7. Vaskülitler. 2391
Ezgi Deniz Batu, Seza Özen
8. Behçet Hastalığı. 2401
Hafize Emine Sönmez, Seza Özen
9. Sjögren Sendromu. 2405
Nuray Aktay Ayaz
10. Sarkoidoz. 2407
Hafize Emine Sönmez, Nuray Aktay Ayaz
11. Kas-İskelet Ağrı Sendromları. 2409
M. Hakan Poyrazoğlu
12. Romatizmal Hastalıklar Dışında Artrit veya Benzeri Klinik Oluşturan Hastalıklar. 2420
Sezgin Şahin, Özgür Kasapçopur
13. Reaktif Artrit. 2425
Doğan Şimsek, Gökalep Başbozkurt, Erkan Demirkaya
14. Amiloidoz. 2430
Betül Sözeri, Ruhan Düşünsel

KISIM 14

ENFEKSİYON HASTALIKLARI

Kısım Editörü: Mehmet Ceyhan

Ana Bölüm 1: TEMEL KONULAR

1. Ateş. 2435
Ash Turgutoğlu Yılmaz
2. Döküntülü Hastaya Yaklaşım. 2441
Hilâl Akbaş
3. Akılcı Antimikrobiyal Tedavi. 2448
Ayşe Büyükcem

4. Enfeksiyonlardan Korunma 2465
Eda Karadağ Öncel
5. Hastane İlişkili Enfeksiyonlar 2477
Melda Çelik

Ana Bölüm 2: ORGAN ENFEKSİYONLARI

6. Selülit 2492
Zeynep Balık
7. Servikal Lenfadenit 2493
Zeynep Balık
8. Derin Boyun Enfeksiyonları 2498
Zeynep Balık
9. Üst Solunum Yolu Enfeksiyonları 2501
Dicle Canoruç
10. Rinosinüzit 2505
Dicle Canoruç
11. Alt Solunum Yolu Enfeksiyonları 2507
Dicle Canoruç
12. Pnömoni 2509
Dicle Canoruç
13. Gastroenterit 2513
Özlem Sarıtaş Nakip
14. Hepatitler 2518
Özlem Sarıtaş Nakip
15. İdrar Yolu Enfeksiyonları 2523
Özlem Sarıtaş Nakip
16. Enfektif Endokardit 2528
Ayşe Mete Yeşil
17. Miyokardit 2530
Ayşe Mete Yeşil
18. Perikardit 2532
Ayşe Mete Yeşil
19. Merkez Sinir Sistemi Enfeksiyonları 2533
Özlem Sarıtaş Nakip
20. Kemik ve Eklem Enfeksiyonları 2551
Yalçın Mirzeyev
21. Bakteriyemi, Sepsis ve Septik Şok 2561
İrem İyigün

Ana Bölüm 3: BAKTERİ ENFEKSİYONLARI

22. Gram-Pozitif Bakteri Enfeksiyonları 2266
Yasemin Özsurekci
23. Gram-Negatif Bakteri Enfeksiyonları 2573
Cihangül Bayhan
24. Anaerobik Bakteri Enfeksiyonları 2599
Hilâl Akbaş

25. Mikobakteri Enfeksiyonları 2606
Damla Hanalioğlu
26. Mikoplazma Enfeksiyonları 2618
Gökçe Özyılmaz
27. Klamidya Enfeksiyonları 2620
Ayça Kömürlüoğlu
28. Spiroket Enfeksiyonları 2626
Sinem Nur Selçuk

Ana Bölüm 4: VİRUS ENFEKSİYONLARI

29. Solunum Yolunun Virus Hastalıkları 2636
Kübra Aykaç
30. Döküntülü Virus Hastalıkları 2645
Kübra Aykaç
31. Viral Kanamalı Ateşler 2651
Kübra Aykaç
32. Enterovirus Enfeksiyonları 2655
Kübra Aykaç
33. Herpes Virus Enfeksiyonları 2656
Kübra Aykaç
34. Diğer Virus Hastalıkları 2659
Kübra Aykaç

Ana Bölüm 5: MANTAR VE PARAZİT HASTALIKLARI

35. Mantar Enfeksiyonları 2667
Sevgen Tanır Başaranoğlu
36. Protozoa Enfeksiyonları 2676
Nur Berna Çelik
37. Helmintlere Bağlı Hastalıklar 2704
Murat Özer
38. Ektoparazitler 2716
Melda Çelik

CİLT 3

KISIM 15

GÖĞÜS HASTALIKLARI

Kısım Editörü: Nural Kiper

Ana Bölüm 1: TEMEL KONULAR

1. Solunum Sistemi Hastalıklarında Sık Görülen Semptomlar ve Tanısal Yaklaşım 2731
Güzin Cinel, Ebru Güneş Yalçın
2. Solunum Fonksiyon Testleri 2746
Ebru Güneş Yalçın

Ana Bölüm 2: GÖĞÜS HASTALIKLARI

3. Solunum Yolları ve Akciğerin Konjenital Anomalileri 2752
Tuğba Şişmanlar, Ayşe Tana Aslan
4. Laringomalazi, Trakeomalazi ve Bronkomalazi 2764
Tuğba Şişmanlar, Ayşe Tana Aslan
5. Yabancı Cisim Aspirasyonu 2767
Sevgi Pekcan
6. Laringotrakeal ve Subglottik Stenoz 2780
Gökçe Dilşa Tuğcu, Nural Kiper
7. Aspirasyon Sendromları 2783
Nazan Çobanoğlu
8. Hipersensitivite, Eozinofilik İnfiltrasyon ve Toksin İlişkili Hastalıklar ... 2787
Güzin Cinel
9. İnterstisyel Akciğer Hastalıkları. 2803
Güzin Cinel
10. Pulmoner Alveolar Proteinozis 2830
Mehmet Köse
11. Pulmoner Alveolar Mikrolitiazis 2832
Gökçe Dilşa Tuğcu, Nural Kiper
12. Pulmoner Hemosiderozis 2834
Nazan Çobanoğlu
13. Pulmoner Kanama 2836
Sevgi Pekcan
14. Pulmoner Vaskülitik Sendromlar 2849
Nazan Çobanoğlu
15. Pulmoner Ödem. 2851
Özge Pamukçu, Mehmet Köse
16. Atelektazi. 2854
Nesibe Eroğlu, Nural Kiper
17. Alfa-1 Antitripsin Eksikliği 2869
Nagehan Emirlioğlu
18. Bronşektazi 2874
Deniz Doğru Ersöz
19. Primer Siliyer Diskinezi 2878
Nagehan Emirlioğlu, Uğur Özçelik
20. Kistik Fibrozis. 2885
Uğur Özçelik
21. Toplum Kökenli Pnömoni 2897
Nazan Çobanoğlu
22. Nekrotizan Pnömoni. 2900
Nazan Çobanoğlu
23. Plevral Efüzyon 2903
Neslihan Günay, Mehmet Köse

24. Akciğer Tüberkülozu 2910
Nagehan Emirlioğlu, Nural Kiper
25. Kist Hidatik. 2916
Nagehan Emirlioğlu, Nural Kiper
26. Sistemik Hastalıkların Akciğer Bulguları ... 2922
Nagehan Emirlioğlu, Nural Kiper
27. Nöromusküler Hastalıklarda Pulmoner Komplikasyonlar 2929
Gökçe Dilşa Tuğcu, Nural Kiper
28. Uykuda Solunum Bozuklukları 2934
Ayşe Tana Aslan
29. Kronik Solunum Yetmezliği 2938
Nazan Ülgen Tekerek, Mehmet Köse

KISIM 16**KALP HASTALIKLARI**

Kısım Editörü: Süheyla Özkutlu

Ana Bölüm 1: TEMEL KONULAR

1. Fetal Dolaşım ve Neonatal Adaptasyon 2949
Süheyla Özkutlu
2. Kardiyovasküler Sistemin Gelişimi 2953
Süheyla Özkutlu
3. Konjenital Kalp Hastalıklarının Epidemiyolojisi ve Genetik Temeli 2960
Gülen Eda Ütine
4. Kalp Hastalığı Olan Çocuklarda Spor 2962
Sema Özer

Ana Bölüm 2: KALP HASTALIKLARINDA TANI

5. Öykü ve Fizik Muayene. 2975
İlker Ertuğrul, Süheyla Özkutlu
6. Elektrokardiyografi 2980
İlker Ertuğrul, Süheyla Özkutlu
7. Fetal Kardiyoloji. 2985
Süheyla Özkutlu
8. Ekokardiyografi 2992
Canan Ayabakan
9. Kalp Kateterizasyonu ve Anjiyokardiyografi. 3002
Selmin Karademir
10. Kalp Hastalıklarında Radyolojik Görüntüleme 3009
Altan Güneş, Tuncay Hazirolan

Ana Bölüm 3: KONJENİTAL KALP HASTALIKLARI

11. Asiyantotik Konjenital Kalp Hastalıkları 3035
Fadli Demir, Nazan Özbarlas

12. Obstrüksiyon Yapanlar 3047
Fadli Demir, Nazan Özbarlas
13. Asiyenotik Konjenital Kalp Hastalıkları:
Kapak Yetersizliği Yapanlar. 3056
Nazlıhan Günel
14. Siyanotik Konjenital Kalp Hastalıkları:
Siyanoz ve Solunum Yetmezliği Olan
Yenidoğan 3062
İlkay Erdoğan
15. Siyanotik Konjenital Kalp Hastalıkları:
Akciğer Kan Akımında Artma Yapanlar ... 3068
N. Kürşad Tokel
16. Akciğer Kan Akımında Azalma Yapanlar. ... 3080
Osman Küçükosmanoğlu
17. Kalp Malformasyonları ve
Heterotaksi Sendromları. 3088
Süheyla Özkutlu
18. Diğer Konjenital Kalp ve
Damar Malformasyonları 3098
Nahide Kutbay Altuğ

Ana Bölüm 4: ARİTMİLER

19. Supraventriküler Taşikardiler 3105
Sema Özer
20. Bradikardiler 3124
İlker Ertuğrul, Tevfik Karagöz
21. Ventriküler Aritmiler 3127
İlker Ertuğrul, Tevfik Karagöz
22. Ani Kardiyak Ölüm 3132
H. Hakan Aykan, Süheyla Özkutlu

Ana Bölüm 5: TEDAVİ

23. Kalp Yetersizliği 3138
Naci Ceviz
24. Girişimsel Kardiyoloji 3148
Tevfik Karagöz

Ana Bölüm 6: DİĞER KALP HASTALIKLARI

25. Akut Romatizmal Ateş ve
Romatizmal Kapak Hastalıkları 3168
M. Kemal Baysal
26. Kardiyomiopati 3181
Serhat Koca, F. Ayşenur Paç
27. Pulmoner Hipertansiyon 3191
Ebru Aypar, Dursun Alehan
28. Kollajen Doku Hastalıkları ve Kalp 3209
Deniz Oğuz
29. Kawasaki Hastalığı 3215
H. Hakan Aykan, Süheyla Özkutlu

30. Göğüs Ağrısı 3224
F. Sedef Tunaoglu
31. Senkop 3237
F. Sedef Tunaoglu

KISIM 17

KAN HASTALIKLARI

Kısım Editörü: M. Akif Yeşilipek

Ana Bölüm 1: HEMATOPOETİK SİSTEM

1. Hematopoietik Sistemin Gelişimi 3247
Türkan Patıroğlu, Özlem Gül Kırkaş
2. Fizyolojik Anemi 3256
Tiraje Celkan
3. Anemi Ayırıcı Tanısı 3257
Tiraje Celkan
4. Sistemik Hastalıklarda Görülebilen
Hematolojik Bulgular 3269
Türkan Patıroğlu, Ebru Yılmaz

Ana Bölüm 2: YETERSİZ YAPIMA BAĞLI ANEMİLER

5. Hereditör Kemik İliği Yetmezlikleri 3285
Zeynep Karakaş
6. Pearson Sendromu 3289
Zeynep Karakaş
7. Akkız Saf Kırmızı Küre Anemisi 3291
Zeynep Karakaş
8. Kronik Hastalık Anemisi 3293
Zeynep Karakaş
9. Konjenital Diseritropetik Anemiler 3295
Zeynep Karakaş
10. Megaloblastik Anemiler 3298
Ahmet Koç
11. Demir Eksikliği Anemisi 3308
Ahmet Koç
12. Diğer Mikrositik Anemiler 3315
Ahmet Koç

Ana Bölüm 3: HEMOLİTİK ANEMİLER

13. Hemolitik Anemilerin Tanımlanması ve
Sınıflandırılması 3319
Yeşim Aydınok
14. Eritrosit Membran Bozuklukları 3321
Selma Ünal
15. Paroksizmal Nokturnal Hemoglobinüri 3330
Selma Ünal

16. Hemoglobınopatiler. 3332
Yeşim Aydınok
17. Eritrosit Enzim Eksiklikleri 3339
Selma Ünal
18. İmmün Hemolitik Anemiler 3344
Yeşim Aydınok
19. Diğer Nedenlere İkincil Hemolitik Anemiler. 3347
Selma Ünal

Ana Bölüm 4: PANSİTOPENİLER

20. Fanconi Anemisi 3350
Ülker Koçak
21. Akkız Aplastik Anemi 3353
Ülker Koçak
22. Myelodisplastik Sendrom 3357
Tunç Fışgın
23. Hemofagositik Sendrom 3360
Tunç Fışgın

Ana Bölüm 5: LÖSEMİLER

24. Akut Lenfoblastik Lösemi. 3364
Hale Ören
25. Akut Myeloid Lösemi 3370
Hale Ören
26. Down Sendromu ve Akut Lösemi/ Geçici Myeloproliferatif Hastalık. 3376
Hale Ören
27. Kronik Myeloid Lösemi 3379
Adalet Meral Güneş
28. Juvenil Miyelomonositik Lösemi. 3382
Adalet Meral Güneş
29. İnfant Akut Lenfoblastik Lösemi. 3384
Adalet Meral Güneş
30. Lökomooid Reaksiyon. 3385
Adalet Meral Güneş

Ana Bölüm 6: HEMORAJİK VE TROMBOTİK HASTALIKLAR

31. Hemostaz ve Kanamalı Hastaya Yaklaşım 3388
Ayşegül Ünüvar
32. Trombositlerin Sayısal ve İşlevsel Yetersizliği 3397
Ayşegül Ünüvar
33. K Vitamini Eksikliğine Bağlı Hemostaz Bozuklukları. 3408
Kaan Kavaklı

34. Karaciğer Hastalıklarında Hemostaz Bozuklukları. 3411
Kaan Kavaklı
35. Yaygın Damar İçi Pıhtılaşması 3413
Kaan Kavaklı
36. Koagülasyon Sistemindeki Edinsel İnhibitörler 3416
Kaan Kavaklı
37. Kalıtsal Faktör Eksiklikleri 3419
Kaan Kavaklı
38. Von Willebrand Hastalığı 3427
Ayşegül Ünüvar
39. Tromboza Kalıtsal Eğilim 3430
Ayşegül Ünüvar
40. Diğer Trombotik Hastalıklar 3435
Ayşegül Ünüvar

Ana Bölüm 7: DALAK HASTALIKLARI

41. Dalak Hastalıkları 3442
Nazan Sarper

Ana Bölüm 8: KAN ÜRÜNLERİ TRANSFÜZYONU

42. Kan Ürünleri Transfüzyonu 3446
İdil Yenicesu

Ana Bölüm 9: HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE TRANSPLANTASYONU

43. Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu 3453
Gülsün Tezcan Karasu
44. Graft Versus Host Hastalığı 3461
Gülsün Tezcan Karasu
45. Hematopoietik Kök Hücre Transplantasyonu Sonrası Enfeksiyöz Komplikasyonlar 3474
Vedat Uygun
46. Hematopoietik Kök Hücre Transplantasyonu Sonrası Geç Yan Etkiler. 3478
Vedat Uygun

KISIM 18

MİDE VE BAĞIRSAK HASTALIKLARI

Kısım Editörü: Hasan Özen

1. Belirti ve Bulgular 3485
Gönül Çaltepe
2. Ösefagusun Gelişimi ve Yapısı 3503
Nuray Uslu Kızılkın

3. Ösefagusun Doğuştan Anomalileri	3503
<i>Nuray Uslu Kızılkın</i>	
4. Ösefagusta Tıkanma Yapan Hastalıklar	3505
<i>Nuray Uslu Kızılkın</i>	
5. Ösefagus Motilite Bozuklukları	3506
<i>Nuray Uslu Kızılkın</i>	
6. Hiatal Herni	3507
<i>Nuray Uslu Kızılkın</i>	
7. Gastroösefageal Reflü Hastalığı	3507
<i>Nuray Uslu Kızılkın</i>	
8. Ösefajit	3513
<i>Nuray Uslu Kızılkın</i>	
9. Ösefagus Perforasyonu	3514
<i>Nuray Uslu Kızılkın</i>	
10. Ösefagus Varisleri	3515
<i>Nuray Uslu Kızılkın</i>	
11. Ösefagus Yanıkları ve Yabancı Cisimleri	3516
<i>Nuray Uslu Kızılkın</i>	
12. Mide ve Bağırsakların Gelişimi, Yapısı ve Fonksiyonları	3520
<i>Şamil Hızlı</i>	
13. Gastrit ve Peptik Ülser Hastalığı	3525
<i>Sinan Sarı</i>	
14. Fonksiyonel (Organik Olmayan) Karın Ağrısı	3530
<i>Aydan Kansu</i>	
15. Enflamatuvar Bağırsak Hastalığı	3533
<i>Buket Dalgıç</i>	
16. Kronik İshal	3539
<i>Ödül Eğritaş Gürkan</i>	
17. Malabsorpsiyon	3545
<i>Kaan Demirören</i>	
18. Mide, İnce Bağırsak ve Kalın Bağırsağın Motor Hastalıkları	3560
<i>Gökhan Baysoy</i>	
19. Primer İmmün Yetmezliklerde Gastrointestinal Sistem	3569
<i>Buket Dalgıç</i>	
20. Bağırsak Obstrüksiyonu	3572
<i>Yusuf Usta</i>	
21. Yabancı Cisimler ve Bezoarlar	3587
<i>Zeren Barış</i>	
22. Yenidoğan Sonrası Anorektal Hastalıklar	3589
<i>Necati Balamtekin</i>	

23. Apandisit ve Tifilit	3592
<i>Necati Balamtekin</i>	
24. Bağırsakların Diğer Hastalıkları	3595
<i>Zeren Barış</i>	
25. Pankreas Hastalıkları	3598
<i>Hülya Demir</i>	
26. Probiyotikler ve Prebiyotikler	3603
<i>Gökhan Baysoy</i>	
27. Enteral Beslenme	3609
<i>Yusuf Aydemir</i>	
28. Parenteral Beslenme	3614
<i>Hasan Özen</i>	

KISIM 19

KARACİĞER VE SAFRA YOLLARI HASTALIKLARI

Kısım Editörü: Aysel Yüce

1. Karaciğer Hastalıklarının Belirti ve Bulguları	3625
<i>Burcu Berberoğlu Ateş, Hülya Demir</i>	
2. Kolestaz	3629
<i>Figen Gürakan</i>	
3. Karaciğerin Genetik Metabolik Hastalıkları	3637
<i>Figen Gürakan</i>	
4. Sistemik Hastalıkların Karaciğer Bulguları	3647
<i>Zarife Kuloğlu</i>	
5. Otoimmün Hepatit	3653
<i>Hayriye Hızarcıoğlu Gülşen, Aysel Yüce</i>	
6. İlaça Bağlı Karaciğer Hasarı	3656
<i>Makbule Eren</i>	
7. Akut Karaciğer Yetmezliği	3659
<i>Figen Özçay</i>	
8. Kronik Karaciğer Yetmezliği	3665
<i>Figen Özçay</i>	
9. Safra Yolları ve Karaciğerin Kistik Hastalıkları	3669
<i>Hasan Özen</i>	
10. Safra Kesesi Hastalıkları	3674
<i>Asuman Nur Karhan, Hasan Özen</i>	
11. Portal Hipertansiyon	3677
<i>Gülün Hızal, İnci Nur Saltık Temizel</i>	
12. Karaciğer Nakli	3681
<i>Figen Özçay</i>	

KISIM 20

BÖBREK VE İDRAR YOLLARI HASTALIKLARI

Kısım Editörü: Rezan Topaloğlu

Ana Bölüm 1: TEMEL KONULAR

1. Böbreğin İşlevlerinin Değerlendirilmesi ... 3687
Salih Kavukçu
2. Böbrek Hastalıklarında Tanısal Yaklaşım ... 3692
Salih Kavukçu

Ana Bölüm 2: KONJENİTAL ANOMALİLER

3. Böbrekler ve Üriner Sistemin Konjenital Anomalileri ... 3699
Umut Selda Bayrakçı
4. Vezikoüreteral Reflü ... 3703
Esra Baskın, Aşlı Çelebi Tayfur

Ana Bölüm 3: HEMATÜRIYE NEDEN OLAN HASTALIKLAR

5. Hematüri ve Nedenleri ... 3714
Mukaddes Kalyoncu
6. Akut Postenfeksiyöz Glomerulonefritler ... 3715
Faysal Gök, Cengiz Zeybek
7. İmmünoglobulin A Nefropatisi ... 3720
Rezan Topaloğlu, Fehime Kara Eroğlu
8. Membranoproliferatif Glomerulonefrit ... 3723
Fehime Kara Eroğlu, Nesrin Beşbaş
9. Sistemik Lupus Eritematozus ve Lupus Nefriti ... 3727
Rezan Topaloğlu
10. Henoch-Schönlein Purpura Nefriti ... 3731
Rezan Topaloğlu, Bora Gülhan
11. Goodpasture Sendromu ... 3735
Yelda Bilginer, Ayşin Bakkaloğlu
12. Ailevi Nefritler ... 3737
Mukaddes Kalyoncu
13. Hemolitik Üremik Sendrom ... 3740
Bora Gülhan
14. Hızlı İlerleyen Glomerulonefrit ... 3749
Ayşin Bakkaloğlu, Yelda Bilginer

Ana Bölüm 4: PROTEİNÜRIYE NEDEN OLAN HASTALIKLAR

15. Proteinüri, Nefrotik Sendrom ... 3752
Mihriban İnözü, Fatih Özaltın
16. Membranöz Nefropati ... 3762
Ayşe Öner

Ana Bölüm 5: TUBÜLER HASTALIKLAR

17. Nefronofitizis ve Medüller Kistik Böbrek Hastalığı ... 3766
Duygu Övünç Hacıhamdioğlu, Yelda Bilginer
18. Polikistik Böbrek Hastalığı ... 3768
Duygu Övünç Hacıhamdioğlu, Yelda Bilginer
19. Bartter Sendromu ve Bartter Benzeri Sendromlar ... 3772
Duygu Övünç Hacıhamdioğlu, Yelda Bilginer
20. Renal Tübüler Asidozlar ... 3775
Duygu Övünç Hacıhamdioğlu, Yelda Bilginer
21. Sistinozis ... 3780
Duygu Övünç Hacıhamdioğlu, Yelda Bilginer, Rezan Topaloğlu
22. Nefrojenik Diabetes İnsipitus ... 3782
Duygu Övünç Hacıhamdioğlu, Yelda Bilginer
23. Tübülointerstisyel Nefrit ve Toksik Nefropati ... 3784
Fehime Kara Eroğlu, Ali Düzova

Ana Bölüm 6: BÖBREK YETMEZLİĞİ

24. Akut Böbrek Yetmezliği ... 3789
Ali Düzova
25. Kronik Böbrek Hastalığı ... 3796
Kaan Gülleroğlu, Esra Baskın
26. Kronik Diyaliz ... 3802
Kaan Gülleroğlu, Esra Baskın
27. Böbrek Nakli ... 3807
Rezan Topaloğlu, Bora Gülhan

Ana Bölüm 7: HİPERTANSİYON

28. Sistemik Hipertansiyon ... 3814
Ali Düzova

Ana Bölüm 8: ÜROLOJİK HASTALIKLAR

29. Üriner Sistem Obstrüksiyonları ... 3829
Umut Selda Bayrakçı
30. Üriner Sistem Taşları ... 3837
Umut Selda Bayrakçı
31. Nörojen Mesane Disfonksiyonu ... 3844
Ali Cansu Bozacı, Hasan Serkan Doğan, Serdar Tekgül
32. İdrar Kaçırma ... 3848
Hasan Serkan Doğan, Serdar Tekgül

KISIM 21

DIŞ GENİTAL HASTALIKLAR

Kısım Editörü: F. Cahit Tanyel

1. Cinsiyet Gelişim/Farklılaşma Bozukluklarında Cerrahi Yaklaşım İlkeleri 3859
Fatih Andıran
2. İmperfore Himen ve Vajinanın Konjenital Anomalileri 3871
Özlem Boybeyi Türer
3. Penisin Konjenital Anomalileri 3875
Tutku Soyer
4. Fimozis ve Parafimozis 3883
Tutku Soyer
5. Sünnet ve Meatal Stenoz 3884
Tutku Soyer
6. Hidrosel, Kasık Fıtığı ve İnmemiş Testis. ... 3887
F. Cahit Tanyel
7. Testis Torsiyonu 3895
F. Cahit Tanyel
8. Testis Tümörleri 3897
İbrahim Karnak
9. Testis Yaralanmaları. 3900
İbrahim Karnak

CİLT 4

KISIM 22

ENDOKRİNOLOJİK HASTALIKLAR

Kısım Editörü: Şükrü Hatun

Ana Bölüm 1: BÜYÜME BOZUKLUKLARI

1. Büyümenin Endokrinolojisi 3905
Zehra Yavaş Abalı, Feyza Darendeliler
2. Boy Kısaliğına Yaklaşım 3909
Serpil Baş, Abdullah Bereket
3. Sendromik Boy Kısaliıkları 3925
Samim Özen
4. Uzun Boy. 3932
Erkan Sarı, Ediz Yeşilkaya

Ana Bölüm 2: CİNSEL FARKLILAŞMA, PUBERTE VE BOZUKLUKLARI

5. Normal Cinsiyet Gelişimi ve Cinsiyet Gelişim Bozuklukları (Kuşkulu Genitalya)..... 3937
Merih Berberoğlu

6. Normal Pubertal Gelişim ve Puberte Endokrinolojisi 3954
Gül Yeşiltepe Mutlu, Şükrü Hatun
7. Erken Puberte ve Tedavisi. 3936
Gül Yeşiltepe Mutlu, Şükrü Hatun
8. Puberte Gecikmesi ve Hipogonadizm. 3969
A. Kemal Topaloğlu
9. Polikistik Over Sendromu 3972
Olca Evliyaoğlu

Ana Bölüm 3: SU METABOLİZMASI VE BOZUKLUKLARI

10. Su Metabolizmasının Endokrinolojisi. 3979
Ömer Tarım
11. Diyabetes İnsipidus ve Uygunsuz ADH Salgılanması. 3980
Ayhan Abacı

Ana Bölüm 4: TİROİD BEZİ HASTALIKLARI

12. Tiroid Bezinin Gelişimi ve İşlevleri. 3997
Murat Aydın, Cengiz Kara
13. Yenidoğan ve Erken Bebeklik Döneminde Tiroid Fonksiyon Bozuklukları 4001
Selim Kurtoğlu, Sabriye Korkut
14. Çocukluk ve Adolesan Döneminde Guatr ve Hipotiroidizm. 4010
Ali Süha Çalikoğlu
15. Tiroid Nodülleri ve Tiroid Kanseri 4017
Şükran Poyrazoğlu
16. Hipertiroidizm 4021
Aysun Bideci, Esra Döğer

Ana Bölüm 5: MİNERAL VE KEMİK METABOLİZMASI BOZUKLUKLARI

17. Kalsiyum – Fosfat Dengesinin Düzenlenmesi. 4027
Filiz Tütüncüler, Emine Dilek
18. Hipokalsemi ve Hiperkalsemi 4033
Korcan Demir, Ece Böber
19. D Vitamini Eksikliği ve Nutrisyonel Rikets 4043
Şükrü Hatun, Behzat Özkan
20. Hipofosfatemik Rikets ve Diğer Herediter Rikets Türleri 4055
Ahu Özşen, Serap Turan
21. İskelet Mineralizasyon Bozuklukları (Osteoporoz)..... 4073
Firdevs Baş, Zehra Yavaş Abalı

Ana Bölüm 6: ENERJİ METABOLİZMASI BOZUKLUKLARI

22. Çocukluk Çağında Diyabetes Mellitus 4082
Damla Gökşen
23. Konjenital Hiperinsülinizm 4089
Hüseyin Demirbilek, Mehmet Nuri Özbek
24. Neonatal Diyabetes Mellitus. 4109
Hüseyin Demirbilek, Mehmet Nuri Özbek
25. Çocukluk Döneminde Hipoglisemi 4120
Filiz Çizmecioğlu
26. Obesite ve Metabolik Sendrom 4127
Neslihan Koyuncuoğlu Güngör

Ana Bölüm 7: ADRENAL BEZİ HASTALIKLARI

27. Adrenal Bez ve Adrenal Yetmezlik 4142
Tülay Güran
28. Hiperkortizolizm ve Cushing Sendromu . . . 4154
Sebahat Yılmaz Ağladioğlu, Zehra Aycan
29. Hipoaldosteronizm 4161
Zeynep Şıklar

KISIM 23

NEOPLASTİK HASTALIKLAR

Kısım Editörü: Canan Akyüz

1. Çocukluk Çağı Kanserlerinin Epidemiyolojisi. 4169
Münevver Büyükpamukçu
2. Çocukluk Çağı Tümörlerinin Moleküler Biyolojisi. 4171
Faik Sarıalioğlu
3. Çocukluk Çağı Kanserlerine Tanısal Yaklaşım. 4175
Ceyda Karadeniz
4. Çocukluk Çağı Kanserlerinde Tedavi İlkeleri. 4187
Vedat Köseoğlu
5. Kemoterapötikler. 4190
Serap Aksoylar
6. Lenfadenopati Çocuğa Yaklaşım. 4195
Emel Cabı Ünal
7. Lenfomalar 4197
- 7.1. Hodgkin Lenfoma 4197
Gülsan Yavuz
- 7.2. Non-Hodgkin Lenfomalar 4206
Aynur Oğuz

8. Beyin ve Spinal Kord Tümörleri. 4214
Burça Aydın
9. Wilms Tümörü ve Diğer Böbrek Tümörleri 4224
Süheyla Ocak, Canan Akyüz
10. Nöroblastom. 4230
Emre Çeçen, Nur Olgun
11. Yumuşak Doku Sarkomları. 4236
- 11.1. Rabdomiyosarkom. 4236
Neriman Sarı
- 11.2. Diğer Yumuşak Doku Sarkomları . . . 4240
Nalan Yazıcı
12. Kemik Tümörleri 4246
- 12.1. Osteosarkom. 4246
Rejin Kebudi
- 12.2. Ewing Sarkomu 4255
Bilgehan Yalçın
- 12.3. Kemğin İyi Huylu Tümörleri ve Tümör Benzeri Lezyonlar 4259
İnci Bajın, Canan Akyüz
13. Teratom ve Malign Germ Hücreli Tümörler 4265
Elif Güler
14. Karaciğer Tümörleri. 4267
Tezer Kutluk
15. Histiositolar. 4270
Arzu Okur, Ceyda Karadeniz
16. Vasküler Anomaliler 4279
Hilal Susam Şen, Canan Akyüz
17. Endokrin Tümörler 4285
- 17.1. Paratiroid Tümörleri 7285
Neslihan Kalkan, Burça Aydın
- 17.2. Pitüiter Adenom ve Karsinomlar. . . . 4287
Ayhan Dağdemir
- 17.3. Adrenokortikal Karsinom. 4291
Ayhan Dağdemir
- 17.4. Feokromasitoma ve Paraganglioma . . 4293
Ayhan Dağdemir
18. Seyrek Görülen Tümörler 4294
- 18.1. Nazofarinks Kanseri 4294
İnci Ayan
- 18.2. Akciğerin Malign Tümörleri 4297
Gülnur Tokuç
- 18.3. Timoma. 4300
Gülnur Tokuç

18.4. Gastrointestinal Kanserler	4301
<i>Yavuz Köksal</i>	
18.5. Karsinoid Tümörler	4304
<i>Bilgehan Yalçın</i>	
18.6. Kardiyak Tümörler.	4305
<i>Neslihan Kalkan, Nilgün Kurucu</i>	
19. Onkolojik Aciller	4307
<i>Nilgün Kurucu</i>	
20. Onkolojik Hastalarda Kan ve Kan Ürünleri Uygulaması.	4313
<i>Erman Ataş</i>	
21. Onkolojide Ağrı ve Ağrıya Yaklaşım.	4323
<i>F. Güçlü Pınarlı</i>	
21. Onkolojik Hastalarda Bulantı ve Kusma.	4329
<i>Erman Ataş</i>	
22. Çocukluk Çağı Kanserlerinde Tedavi Sonrası İzlem ve Geç Yan Etkiler.	4335
<i>Betül Sevinir</i>	

KISIM 24

SİNİR SİSTEMİ VE KAS HASTALIKLARI

Kısım Editörü: Banu Anlar

Ana Bölüm 1: TEMEL KONULAR

1. Nörolojik Muayene	4345
<i>Banu Anlar</i>	
2. Tanı Yöntemleri	4349
<i>Kıvılcım Gücüyenler, Zeynep Öztürk</i>	
3. Hipotonik Bebek	4357
<i>Göknuur Haliloğlu</i>	
4. Beyin Ölümü.	4365
<i>Esra Serdaroglu, Meral Topçu</i>	

Ana Bölüm 2: KONJENİTAL ANOMALİLER

5. Merkezi Sinir Sisteminin Gelişimsel Malformasyonları	4368
<i>Betül Kılıç, Serdal Güngör</i>	

Ana Bölüm 3: KONVÜLSİYON VE EPİLEPSİ

6. Akut Konvülsiyona Yaklaşım	4378
<i>Ece Gültekin, Güzide Turanlı</i>	
7. Konvülsiyonları Taklit Eden Durumlar	4379
<i>Ece Gültekin, Güzide Turanlı</i>	
8. Febril Konvülsiyon	4382
<i>Ece Gültekin, Güzide Turanlı</i>	
9. Epilepsi	4385
<i>Ece Gültekin, Güzide Turanlı</i>	

10. Nöbetlere Yaklaşım	4388
<i>Uluç Yiş, Hasan Tekgül</i>	

Ana Bölüm 4: BAŞ AĞRISI

11. Baş Ağrısı	4399
<i>Nesrin Şenbil</i>	

Ana Bölüm 5: NÖROKÜTANÖZ HASTALIKLAR

12. Tuberöz Skleroz Kompleks Hastalığı.	4407
<i>Şakir Altunbaşak</i>	

Ana Bölüm 6: HAREKET BOZUKLUKLARI

13. Hareket Bozuklukları.	4418
<i>Esra Serdaroglu, Meral Topçu</i>	

Ana Bölüm 7: ENSEFALOPATİLER

14. Serebral Palsi.	4424
<i>Ayten Yakut</i>	
15. Kronik İlerleyici Ensefalopatiler	4434
<i>Bahadır Konuşkan, Banu Anlar</i>	
16. Akut Ensefalopati.	4438
<i>Gülşen Köse</i>	

Ana Bölüm 8: NÖRODEJENERATİF HASTALIKLAR

17. Nörodejeneratif Hastalıklar	4445
<i>Esra Serdaroglu, Meral Topçu</i>	

Ana Bölüm 9: DEMİYELİNİZAN HASTALIKLAR

18. Multipl Skleroz	4451
<i>Nihal Olgaç Dünder</i>	
19. Akut Dissemine Ensefalomiyelit	4458
<i>Ömer Faruk Aydın</i>	

Ana Bölüm 10: SEREBROVASKÜLER HASTALIKLAR

20. İnme.	4461
<i>Gülhis Deda</i>	

Ana Bölüm 11: MEDULLA SPİNALİS HASTALIKLARI

21. Medulla Spinalis Hastalıkları	4470
<i>İlknur Erol</i>	
22. Enflamatuar Miyelitler	4481
<i>Ünsal Yılmaz</i>	

Ana Bölüm 12: NÖROMÜSKÜLER HASTALIKLAR

23. Musküler Distrofiler	4485
<i>Uluç Yiş, Semra Hız Kurul</i>	
24. Endokrin ve Toksik Miyopatiler	4497
<i>Coşkun Yazar</i>	
25. Metabolik Miyopatiler.	4504
<i>Göknuur Haliloğlu, K. Bora Çarman</i>	
26. Motor Nöron Hastalıkları.	4510
<i>Hamit Özyürek</i>	

27. Nöromusküler Kavşak Hastalıkları	4516
<i>Hüseyin Tan</i>	
28. Periferik Nöropatiler	4522
<i>Taner Sezer</i>	
29. Guillain-Barré Sendromu	4527
<i>Meltem Çobanoğulları Direk, Çetin Okuyaz</i>	
30. Kronik Enflamatuar Demiyelinizan Polinöropati	4532
<i>Mustafa Kömür, Çetin Okuyaz</i>	
31. Konjenital Miyopatiler	4535
<i>Ayşe Kaçar Bayram, Hüseyin Per</i>	

KISIM 25

GÖZ HASTALIKLARI

Kısım Editörü: E. Cumhuri Şener

1. Göz ve Görme Sisteminin Gelişimi ve Fonksiyonel Anatomisi	4545
<i>E. Cumhuri Şener, Pınar Topcu Yılmaz</i>	
2. Çocukluk Çağında Görsel Yeti Yitimi Epidemiyolojisi ve Görsel Re/habilitasyon	4549
<i>Aysun İdil</i>	
3. Muayene Yöntemleri	4557
<i>Velittin Oğuz</i>	
4. Göz Hastalıklarında Tarama Yöntemleri . . .	4572
<i>Huban Atilla</i>	
5. Refraksiyon Kusurları	4579
<i>Sibel Oto</i>	
6. Ambliyopi ve Görme Bozuklukları	4584
<i>Şule Ziylan</i>	
7. Şaşılık ve Nistagmus	4588
<i>E. Cumhuri Şener</i>	
8. Kapak Hastalıkları	4606
<i>Ümit Beden, Deniz Turgut Çoban</i>	
9. Göz Yaşı Yolları Hastalıkları	4621
<i>Cem Yıldırım, Semra Acer Kortunay</i>	
10. Konjunktiva Hastalıkları	4628
<i>E. Cumhuri Şener, Pınar Topcu Yılmaz</i>	
11. Kornea Hastalıkları	4634
<i>M. Cem Mocan</i>	
12. İris Hastalıkları ve Pupilla	4642
<i>Ayça Sarı</i>	
13. Lens Hastalıkları	4649
<i>Fatih Mehmet Mutlu</i>	
14. Glokom	4659
<i>İlgaz Yalvaç</i>	

15. Üveitler	4667
<i>Pınar Çakar Özdal</i>	
16. Prematürite ve Göz	4684
<i>Tülin Berk</i>	
17. Retina ve Vitreus Hastalıkları	4695
<i>Sinan Tatlıpınar</i>	
18. Optik Sinir Hastalıkları	4700
<i>Şansal Gedik</i>	
19. Orbita Hastalıkları	4711
<i>Bülent Yazıcı</i>	
20. Oftalmik Onkoloji	4723
<i>Hayyam Kıratlı</i>	
21. Göz Travmaları	4732
<i>Faruk H. Öge, H. Tuba Atalay</i>	

KISIM 26

KULAK BURUN BOĞAZ HASTALIKLARI

Kısım Editörü: M. Umut Akyol

1. Pediatrik Kulak Burun Boğaz Hastalıkları	4745
<i>M. Umut Akyol</i>	
2. Kulak Hastalıkları	4745
<i>M. Umut Akyol</i>	
3. İşitme Kaybına Yaklaşım	4755
<i>Ozan Altun, M. Umut Akyol</i>	
4. İşitme Kaybı Tipleri, Ölçümü ve Rehabilitasyon İlkeleri	4756
<i>R. Önder Günaydın, M. Umut Akyol</i>	
5. Tinnitus ve Vestibüler Hastalıklar	4759
<i>Ozan Altun, M. Umut Akyol</i>	
6. Burun Hastalıkları	4763
<i>Bahar Kayahan Sirkeci, M. Umut Akyol</i>	
7. Adenotonsiller Hipertrofi, Enfeksiyonlar ve Cerrahi Tedavisi	4769
<i>Ozan Altun, R. Önder Günaydın, M. Umut Akyol</i>	
8. Hava Yolu Hastalıkları	4774
<i>Bahar Kayahan Sirkeci, M. Umut Akyol</i>	
9. Boyun Kitleleri	4778
<i>Bahar Kayahan Sirkeci, M. Umut Akyol</i>	
10. Maksillofasial Travma	4784
<i>R. Önder Günaydın</i>	
11. Tükürük Bezi Hastalıkları	4786
<i>Bahar Kayahan Sirkeci, M. Umut Akyol</i>	
12. Tiroid Hastalıklarına Cerrahi Yaklaşım . . .	4792
<i>Bahar Kayahan Sirkeci, M. Umut Akyol</i>	

13. Yutma Bozuklukları.....4795
Bahar Kayahan Sirkeci, M. Umur Akyol
14. Yarık Dudak ve Damak.....4798
R. Önder Günaydın
15. Fasiyal Paralizi 4799
R. Önder Günaydın

KISIM 27

AĞIZ BOŞLUĞU VE DİŞLER

Kısım Editörü: Zafer C. Çehrelî

1. Çene, Ağız ve Dişlerin Muayenesi.....4805
Zafer C. Çehrelî
2. Bebek, Çocuk ve Ergenlerde Diş Çürüğü...4807
S. Burçak Çehrelî
3. Diş ve Çevre Dokularının Travmatik Yaralanmaları.....4811
Zafer C. Çehrelî
4. Oral Patolojik Bulgular 4816
Farouk Bassam Rihani, Zafer C. Çehrelî

KISIM 28

DERİ HASTALIKLARI

Kısım Editörleri: Ayşen Karaduman, Sibel Ersoy Evans

1. Derinin Yapısı ve Elementer Lezyonlar. 4843
Güliz İkizoğlu, Ayşin Köktürk
2. Yenidoğan Dermatolojileri.....4849
Güliz İkizoğlu, Yalçın Çelik
3. Papüllü Skuamlı Hastalıklar.....4856
Fatma Aslı Hapa
4. Metabolik ve Nutrisyonel Dermatolojileri.....4862
Fatma Aslı Hapa
5. Egzamatöz Dermatitler 4864
Serap Utaş
6. Ekzematöz Hastalıklar.....4885
Şule Afşar
7. İmmünolojik Deri Hastalıkları.....4895
- 7.1. Kollajen Doku Hastalıklarının Deri Bulguları.....4895
Nilay Duman, Gonca Elçin
- 7.2. Otoimmün Bülöz Hastalıklar 4903
Nilay Duman, Nilgün Atakan
- 7.3. İlaç Döküntüleri 4910
Gülru Erdoğan
8. Deri Tümörleri.....4913
- 8.1. Neoplastik ve Proliferatif Hastalıklar..4913
Özge Gündüz, Sibel Ersoy Evans

- 8.2. Deri Kanseri.....4923
Sibel Doğan, Sibel Ersoy Evans, Ayşen Karaduman
9. Eritemli Dermatolojileri.....4925
- 9.1. Ürtiker 4925
Sibel Doğan, Nilgün Atakan
- 9.2. Şekilli Eritemler 4927
Şule Afşar
10. Yağ ve Ter Bezi Hastalıkları 4930
Deniz Duman, Sedef Şahin
11. Pigmentasyon Bozuklukları.....4939
Deniz Duman, Sedef Şahin
12. Enfeksiyöz Hastalıklar.....4950
- 12.1. Bakteriyel Enfeksiyöz Hastalıklar.....4950
Osman Köse
- 12.2. Viral Hastalıklar 4959
Osman Köse
- 12.3. Yüzeysel Fungal Hastalıklar 4964
Neslihan Şendur
- 12.4. Paraziter Hastalıklar.....4970
Neslihan Şendur
- 12.5. Böcek Isırıkları 4973
Neslihan Şendur
13. Dermis ve Subkutan Yağ Dokusu Hastalıkları.....4974
Simin Ada
14. Genodermatozlar.....4985
- 14.1. İktiyozlar ve İktiyoziform Dermatolojileri.....4985
Sibel Doğan, Ayşen Karaduman
- 14.2. Dermisle İlişkili Genodermatozlar...4990
Nida Kaçar, Şeniz Duygulu
- 14.3. İnkontinensiya Pigmenti.....4996
Sibel Doğan, Sibel Ersoy Evans
- 14.4. Epidermolizis Bülloza 4997
Sibel Doğan, Sibel Ersoy Evans
- 14.5. Malignite ile İlişkili Genodermatozlar 4999
Sibel Doğan, Sibel Ersoy Evans
- 14.6. Genetik Pigmentasyon Bozuklukları 5003
Asena Çiğdem Doğramacı
- 14.7. Fotogenodermatozlar.....5006
Asena Çiğdem Doğramacı
- 14.8. Primer İmmün Yetmezliklerde Deri Bulguları.....5009
Sibel Doğan, Sibel Ersoy Evans

- 14.9. Mozaisizm ve Kutanoz Mozaisizm
Gözlenen Hastalıklar 5011
Sibel Doğan, Sibel Ersoy Evans
15. Deri Bakımı ve Tedavi İlkeleri 5011
Fatma Elif Yıldırım, Ayşen Karaduman

KISIM 29

ORTOPEDİK HASTALIKLAR

Kısım Editörü: Cemil Yıldız

1. Aksayan Çocuk. 521
H. Atıl Atilla, Cemil Yıldız
2. Boyun ve Omurga Hastalıkları. 5025
Tolga Ege, Erbil Oğuz
3. Üst Ekstremitte Hastalıkları. 5030
Kenan Koca, Harun Yasin Tüzün
4. Kalça Hastalıkları. 5035
İsmail Demirkale, Cemil Yıldız
5. Bacak Uzunluk Farkları. 5044
Yusuf Erdem, Cemil Yıldız
6. Diz Sorunları 5049
Erden Kılıç, Servet Tunay
7. Ayak Hastalıkları 5055
Yüksel Yurttaş, Özgür Selim Uysal
8. Açısal ve Torsiyonel Deformiteler 5060
H. Atıl Atilla, Cemil Yıldız
9. Yaralanmalar ve Kırıklar 5065
Selami Çakmak, Osman Rodop
10. Lenfödem 5070
İlhami Süre
11. Bazı Sportlara Özgü Yaralanmalar 5072
Kenan Koca, Doğan Bek
12. Menstrüel Problemler ve Osteopeni Riski 5078
Gökalep Başbozkurt, Ediz Yeşilkaya

KISIM 30

GÖRÜNTÜLEME

Kısım Editörü: Mithat Haliloğlu

1. Radyolojik Değerlendirmede Hatalar 5085
Ümmügülüm Bayraktutan, Mecit Kantarcı
2. Radyopak Madde Kullanımının İlkeleri... 5096
İbrahim Adaletli
3. Bilgisayarlı Tomografinin İlkeleri 5103
Berna Oğuz, Mithat Haliloğlu

4. Manyetik Rezonans Görüntüleme İlkeleri 5115
Murat Kocaoglu, Nail Bulakbaşı
5. İnvasif Girişimler 5136
Türkmen Çiftçi, Devrim Akıncı

KISIM 31

PATOLOJİ

Kısım Editörü: Kadri Şafak Güçer

1. Biyopsi Örneklemede Temel İlkeler 5157
Beril Talim
2. Pediatrik ve Perinatal Otopsi 5161
Kadri Şafak Güçer, Zuhal Akçören
3. Plasentada Patolojik Bulgular. 5169
Diclehan Orhan

KISIM 32

FARMAKOLOJİ

Kısım Editörü: Atilla Bozkurt

1. İlaç Verilmesi ve Formül Şekilleri 5175
Ersin Gümüş, Atilla Bozkurt
2. Gelişimsel Farmakokinetik. 5187
Ersin Gümüş, Atilla Bozkurt
3. Plazma İlaç Düzeyi İzlemi Karaciğer ve Böbrek Hastalıklarında Doz Ayarlaması... 5200
Güray Soydan, Lokman Çevik
4. Farmakogenetik 5206
Selim Kortunay
5. Bitkisel İlaçlar 5213
Alper B. İskit

KISIM 33

ETİK SORUNLAR

Nüket Örnek Büken

KISIM 34

ADLİ TIP

Kısım Editörü: Ali Rıza Tümer

1. Adli Olguya Yaklaşım ve Adli Rapor Düzenleme 5247
Aysun Balseven Odabaşı
2. Ateşli Silah Yaralanmaları 5250
Hüseyin Balandız, Harun Tuğcu

3. Yaralar 5255
Taner Akar
4. Asfiksi Nedenli Ölümmler 5257
Mehmet Cavlak
5. Çocuk Ölümmlerinde Adli İşlemler 5262
Emre Karacaoğlu, Birol Demirel
6. Çocuklarda Yaş Tayini. 6264
Ramazan Akcan

7. Cinsel Suça Maruz Kalan
Çocuk ve Ergenler 5268
Mehmet Toygar
8. Çocuk Hekiminin Yasal Sorumlulukları. . . .5277
Ali Rıza Tümer

DİZİN D-1

Kısım 8

BESLENME

Kısım Editörü: H. Serap Sivri

1. ENERJİ, BESİN ÖGELERİ VE NORMAL BESİN GEREKSİNİMLERİ

Hülya Gökmen Özel

2. NÜTRİSYONEL YETERLİLİĞİN DEĞERLENDİRİLMESİ

S. Songül Yalçın

3. PROTEİN ENERJİ MALNÜTRİSYONU

Çiğdem Seher Kasapkara

4. AŞIRI KİLO VE OBESİTE

Aynur Küçükçongar Yavaş

5. VİTAMİN A

Melis Köse

6. VİTAMİN B KOMPLEKSİ

Emine Pektaş

7. VİTAMİN C

Asburçe Bike Olgaç

8. VİTAMİN D

Ebru Canda

9. VİTAMİN E

Burcu Öztürk Hişmi

10. VİTAMİN K

Aslı İnci

11. MİNERALLER VE ESER ELEMENTLER

Özlem Ünal

Tablo 8.12 • Çocuklar için Önerilen Vitamin Alım Düzeyleri²⁸

Vitaminler	Bebekler		Çocuklar			Adolesanlar	
	0-6 ay (6 kg)	7-11 ay (8.9 kg)	1-3 yaş (12.1 kg)	4-6 yaş (18.2 kg)	7-9 yaş (25.2 kg)	10-18 yaş Erkek	10-18 yaş Kız
Tiamin (mg/gün)	0.2	0.3	0.5	0.6	0.9	1.2	1.1
Riboflavin (mg/gün)	0.3	0.4	0.5	0.6	0.9	1.3	1.0
Niasin (mg NE/gün)	2	4	6	8	12	16	16
B6 vitamini (µg/gün)	0.1	0.3	0.5	0.6	1.0	1.3	1.2
Pantotenik asit (mg/gün)	1.7	1.8	2	3	4	5	5
Biotin (µg/gün)	5	6	8	12	20	25	25
Folat (µg/gün)	80	80	160	200	300	400	400
B12 vitamini (µg/gün)	0.4	0.5	0.9	1.2	1.8	2.4	2.4
C vitamini (mg/gün)	25	30	30	30	35	40	40
A vitamini (µg RE/gün)	375	400	400	450	500	600	600
D vitamini (µg/gün)	5	5	5	5	5	5	5
E vitamini (mg α-TE/gün)	2.7	2.7	5	5	7	10	7.5
K vitamini (µg/gün)	5	10	15	20	25	35-65	35-65

Tablo 8.13 • Çocuklar için Önerilen Mineral Alım Düzeyleri²⁸

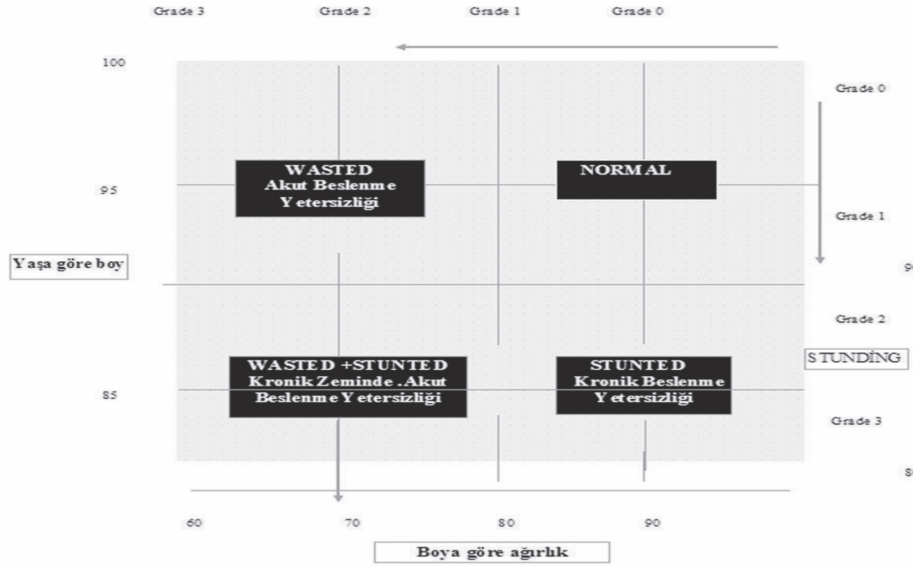
Vitaminler	Bebekler		Çocuklar			Adolesanlar	
	0-6 ay (6 kg)	7-11 ay (8.9 kg)	1-3 yaş (12.1 kg)	4-6 yaş (18.2 kg)	7-9 yaş (25.2 kg)	10-18 yaş Erkek	10-18 yaş Kız
Kalsiyum (mg/gün)	300-400	400	500	600	700	1300	1300
Magnezyum (mg/gün)	26-36	53	60	73	100	250	230
Selenyum (µg/gün)	6	10	17	21	21	34	26
Çinko (mg/gün)							
Yüksek biyoyararlılık	1.1	0.8-2.5	2.4	3.1	3.3	5.7	4.6
Orta biyoyararlılık	2.8	4.1	4.1	5.1	5.6	9.7	7.8
Düşük biyoyararlılık	6.6	8.3	8.4	10.3	11.3	19.2	15.5
Demir (mg/gün)							
%15 biyoyararlılık	-	6	4	4	6	10-12	9-22
%12 biyoyararlılık	-	8	5	5	7	12-16	12-28
%10 biyoyararlılık	-	9	6	6	9	15-19	14-33
%5 biyoyararlılık	-	19	12	13	18	29-38	28-65
İyot (µg/gün)	15 (µg/kg/gün)	135	75	110	100	110-135	100-140

Tablo 8.14 • Bebek ve Çocukların Sıvı ve Elektrolit Gereksinimleri²⁸

Yaş	Sıvı (ml/kg/gün)	Na ⁺ (mmol/kg/gün)	K ⁺ (mmol/kg/gün)
Yenidoğan	140-160		
2-12 ay	120-150 (en çok 180)	2.0-3.0	1.5-3.0
1-2 yıl	80-120 (en çok 150)	2.0-3.0	1.0-3.0
3-5 yıl	80-100	1.0-3.0	1.0-3.0
6-12 yıl	60-80	1.0-3.0	1.0-3.0
13-18 yıl	50-70	1.0-3.0	1.0-3.0

Tablo 8.21 • Waterlow Sınıflaması

Malnütrisyon Derecesi	Boya Göre Ağırlık (wasting)	Yaşa Göre Boy (stunting)
Normal	>90	>95
Hafif	80-90	90-95
Orta	70-80	85-90
Ağır	<70	<85



HASTANEYE YATIŞ KRİTERLERİ

Dünya Sağlık Örgütü ve UNICEF kriterlerine göre 6-59 ay arası bebek ve çocuklarda ağır akut malnütrisyon tanısında üst kol çevresi (MUAC) ölçümü ve bilateral ödem bakılmasını önermektedir.⁸ Üst kol çevresi <115 mm, bilateral ödem varlığında mutlaka malnütrisyon açısından araştırmak üzere uygun merkeze yönlendirilmelidir. Üst kol çevresi <115 mm, WHO büyüme eğrisine göre boya göre ağırlık ölçümü Z skoru <-3 SD veya bilateral ödem mevcut ise acil tedavi planlanmalıdır. Protein enerji malnütrisyonu olgusunda komplikasyon gelişmesi, ciddi ödem, iştah kaybı, tehlike işaretleri varlığında olgular yatırılarak tedavi edilmelidir (Şekil 8.4). Ağır akut malnütrisyonlu, yatarak izlenen hastaların ödemi ve iştahı düzeldiyse ayakta izlenebilirler. Birleşmiş Milletler boya göre ağırlık veya MUAC ölçümlerine göre yatış önermekte, olguların başvuru kilolarının %15-20'si oranında kazanım varsa ve 2 haftadır ödemi yok ise taburculuk planlanabileceğini savunmaktadır. WHO 2013 önerilerine göre boya göre ağırlık ölçümü Z skoru ≥ -2 SD ise ve en az 2 haftadır ödem düzeldiyse, MUAC ≥ 125 mm ve en az 2 haftadır ödem düzeldi ise ayakta izleme başlanabilir. Ayaktan izlemede relapsların önlenmesi için yakın takip edilmesi gerekmektedir. Ödemli olgularda + ya da ++ gode bırakan ödemi yanında tıbbi komplikasyonlar eşlik ediyor veya iştahı hiç yoksa mutlaka yatırılarak izlenmelidir. 6 aylıktan büyük malnütrisyonlu hasta + ya da ++ gode bırakan ödem varlığında

eşlik eden tıbbi komplikasyon yok ve iştahı iyi ise ayakta izlenebileceği belirtilmektedir. Ancak ağır akut olguların +++ gode bırakan ödemi mevcut ise tıbbi komplikasyon olmasa, iştahı iyi dahi olsa mutlaka yatırılarak izlenmesi önerilmektedir (Şekil 8.2).¹²

TEDAVİ

Ağır Akut Malnütrisyonunda Tedavi

Olgularda sıvı elektrolit bozuklukları, sistemik enfeksiyonlar, mikro ve makrobesin eksiklikleri ve diğer metabolik bozukluklar eşlik etmektedir. Tedavi üç aşamalıdır. İlk aşamada stabilizasyon ve yaşamı tehdit eden komplikasyonların tedavisi, ikinci aşama besinsel rehabilitasyondur. Üçüncü aşama ise izlem ve malnütrisyon tekrarinin önlenmesidir (Tablo 8.22).¹²⁻¹⁷

1. Evre: Resüsitasyon ve Stabilizasyon

Stabilizasyon aşamasında tıbbi komplikasyonları ve homeostazı düzeltme hedeflenmelidir. Bu aşama yaklaşık olarak 7 güne kadar uzayabilmektedir. Olgularda sıvı elektrolit dengesini ayarlamak oldukça zordur, çünkü genelde ilk tanı anında ishal eşlik etmektedir. Malnütrisyonunda genellikle sodyum ve su tutulumu, ishalde ise sodyum ve su kaybı olmaktadır. Potasyum ise her iki durumda da kaybedilmektedir. Ağır akut malnütrisyonunda sıvı ve sodyum yerine koyma tedavisi esnasında doku sıvı retansiyonu, ödem ve konjestif kalp yetmezliği oluşturmamaya özen gösterilmelidir. Yeterli potas-

Tablo 8.29 • Vitamin B Komplekslerinin Besinlerle Günlük Alınması Gereken Miktarları²

	Tiamin (Vitamin B ₁)	Riboflavin (Vitamin B ₂)	Niyasin (Vitamin B ₃)	Pantotenik Asit	Vitamin B ₆	Biyotin	Folik asit	Vitamin B ₁₂
0-6 ay	0.2 mg/g	0.3 mg/g	2 mg/g	1.7 mg/g	0.1 mg/g	5 mcg/g	65 mcg/g	0.4 mcg/g
7-12 ay	0.3 mg/g	0.4 mg/g	4 mg/g	1.8 mg/g	0.3 mg/g	6 mcg/g	80 mcg/g	0.5 mcg/g
1-3 yaş	0.5 mg/g	0.5 mg/g	6 mg/g	2 mg/g	0.5 mg/g	8 mcg/g	150mcg/g	0.9 mcg/g
4-8 yaş	0.6 mg/g	0.6 mg/g	8 mg/g	3 mg/g	0.6 mg/g	12 mcg/g	200mcg/g	1.2 mcg/g
9-13 yaş	0.9 mg/g	0.9 mg/g	12 mg/g	4 mg/g	1 mg/g	20 mcg/g	300mcg/g	1.8 mcg/g
14-18 yaş								
Kız	1.0 mg/g	1.0 mg/g	14 mg/g	5 mg/g	1.2 mg/g	25 mcg/g	400mcg/g	2.4 mcg/g
Erkek	1.2 mg/g	1.3 mg/g	16 mg/g	5 mg/g	1.3 mg/g	25 mcg/g	400mcg/g	2.4 mcg/g



Şekil 8.8 • A. Skorbütte diş eti kanamaları ve dişlerde kayıplar. **B.** Skorbütte kıl diplerinde kanama ve tribüşon görünümü. **C.** Skorbütte periungual kanamalar.

gönüllülerde, vitamin C eksikliğinin yorgunluk ve irritabilite gibi belirtileri 20 $\mu\text{mol/L}$ altındaki plazma düzeyinde ortaya çıkmaktadır. Aşikar skorbüt belirtileri 11 $\mu\text{mol/L}$ altındaki konsantrasyonlarda görülmektedir.³¹ Bu seviyenin altındaki kan düzeyleri ciddi eksiklik olarak isimlendirilmektedir. Bunun yanı sıra, besin günlüğü ile günlük alınan vitamin C miktarı değerlendirilebilir, ancak bu yöntemin sonuçları güvenilir olmamaktadır. Hastalığın erken klinik bulgularının spesifik olmaması nedeniyle, tanı kolaylıkla atlanabilir. Lökosit içi vitamin C düzeyi ölçümü diğer bir yöntemdir. Ayrıca, vitamin C yüklemesi ile depoların yeterlilik durumu anlaşılabilir. Depolar yeterliyse intravenöz olarak alınan 100 mg vitamin C'nin %80'i idrarla atılmalıdır.²⁸ Enfeksiyon veya travma gibi durumlarda lökositlerin sayısının artması nedeniyle, plazmadan daha çok vitamin C almaktadırlar. Bu nedenle enflamatuvar dönemlerde plazma veya lökositte vitamin C tayininin sonuçları yanıltıcı olabilmektedir. Lökosit içi vitamin C düzey tayini, erken enflamatuvar dönem haricinde genellikle doğru sonuçlar vermektedir.³⁰ AA desteği sonrasında bulgularda gerileme olması da hastalığın tanısında yol göstericidir.

Hastalığın ayırıcı tanısında osteomyelit ve maligniteler yer alır.²

Laboratuvar Bulguları

Skorbütte en sık eşlik eden laboratuvar bulgusu anemidir. Kanamaya yatkınlık ve demir emiliminde azalma nedeniyle anemi görülebilir. Açıklanamayan edinilmiş trom-

bosit fonksiyon bozukluğu olan kişilerde de vitamin C eksikliği araştırılmalıdır.²⁷

Radyolojik Bulguları

Hastalığın tipik radyolojik bulguları başta diz ve ayak bileği olmak üzere uzun kemiklerin distalinde ortaya çıkmaktadır. En sık görülen radyolojik bulgu osteopenidir. Osteoid matriks ve trabekül kaybı buzlu cam görüntüsüne neden olur. Kemik korteksi inceler ve direkt grafide medüller bölgeden keskin bir şekilde ayrılır. Metafizde, kırıldak dokudaki kalsifikasyona bağlı Fraenkel hattı adı verilen düzensiz beyaz çizgilenme görülür. Skorbüt için daha spesifik olan fakat geç dönemde ortaya çıkan bulgu Trümmerfeld (Almanca çakıltaşı alanı anlamına gelir) alanı olarak adlandırılan, Fraenkel hattının altında yer alan düşük dansiteli alana ait görüntüdür. Bu alanda meydana gelen kırıklar iyileşirken, Pelkan çıkıntıları adı verilen gaga benzeri görüntüler oluşturur. Bu görüntü kalsifikasyon hattının laterale doğru büyümesi sonucu meydana gelen periost elevasyonu sonucunda oluşur. Büyüme alanında epifiz hattında görülen dairesel, opak gölge Wimberger halka işareti olarak adlandırılır. Subperiostal kanama alanları ancak skorbütün iyileşme döneminde görüntülenebilir (Şekil 8.9) Kollajen üretimindeki yetersizlik nedeniyle epifizde ayrılma görülebilir.²

Hastalığın MR bulguları ise, bacaklarda multifokal, T2'de hiperintens lezyonlar, sinyal değişiklikleri, periost elevasyonu ve kemik iliğinde genişleme olup, bu bulgu-



Şekil 8.10 • Frontal belirginleşme.

hızlı olduğu 3 yaş üstü süt çocukluğu ve ergenlik döneminde daha çok görülmektedir. Kraniyotabes D vitamin eksikliği ile ilişkili bulgu olmasına karşın özgün değildir (Şekil 8.10). Osteogenezis imperfekta, konjenital sifiliz, hidrocefali ve bazı normal bebeklerde de görülebilmektedir. Diğer özgün olmayan bulgular büyüme geriliği, hipotoni, kas güçsüzlüğüdür ve iskelet kasında D vitamini eksikliğine bağlı sinyal ileti bozukluğu sonucu oluşur.

Evre II'de hiperparatiroidizme bağlı enkontral osifikasyon ve organizasyonu bozulmuş hipertrofik kartilaj nedeniyle metafizlerde genişleme görülür (Şekil 8.11). Benzer genişleme kostakondrol bileşkede de görülür; raşitik rozari olarak adlandırılır¹⁷ (Şekil 8.12). Kostakondral bölgede kalınlaşmaya bağlı oluşan raşitik rozari genelde 1 yaştan sonra palpe edilmektedir.¹⁹

Kosta veya alt ekstremitelerde yaş ağaç kırığı, frontal belirginleşme (bossing), Brown tümör ve ekstremitte ağrısı görülebilmektedir. Bebeğin yürümeye başlamasından sonra alt ekstremitelerinde kemik dokusunda yumuşamaya bağlı deformiteler belirgin hale gelmektedir. Genu varum deformitesi tedavi edilmemiş rikets hastalarında en sık görülen iskelet sistem bulgusudur ve femoral interkondiler mesafenin 5 cm'den fazla olmasıyla oluşmaktadır. Genu valgum ve diğer bacak deformiteleri

daha ileri yaşlarda oluşur (Şekil 8.13) Rikette bağlı kifoskolyoz 2 yaştan sonra görülmektedir.¹⁹

Diyafragmanın kostalara birleşme yerinde, kostalarda yumuşamaya bağlı oluşan Harrison oluğu saptanabilir. Femur ve tibia da anterior ya da laterale doğru eğilme görülmektedir. Osteomalaziye bağlı kemik ağrıları olabilir. Diğer klinik bulgular fontanellerde geç kapanma, parietal belirginleşme (bossing), diş sürmesinin gecikmesi, kraniyosinostozdur.¹⁷

Thacher ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 18 aydan büyük 736 rikets olgusunda en sık fizik muayene bulgusunun eklemlerde genişleme, raşitik rozari olduğu gösterilmiştir.²⁰ Bir başka çalışmada 0-6 aylık olgularda fizik muayene bulguları; raşitik rozari (%62.1), kraniyotabes (%49), oksipital alopesi (%31.4) ve eklemlerde genişleme (%27.1) sıklıkta bildirilmektedir.¹⁹

İskelet sistemi dışı klinik bulgular arasında hipokalsemik nöbet, kalp yetmezliği, anemi, pansitopeni, kardiyomiopati, benign intrakraniyal basınç artışı, büyüme geriliği ve boy kısalığı yer almaktadır.¹⁹ Rikets özellikle nütrisyonel riketsin sık görüldüğü bölgelerde tedavi edilebilir dilate kardiyomiopatinin önemli bir nedenidir. Dilate kardiyomiopati nedenleri arasında rikette bağlı ciddi hipokalsemi akılda tutulmalıdır. Zamanında tedavi dilate kardiyomiopati ve kalp yetmezliği bulgularının düzelmesinde etkilidir.²¹

D vitamin eksikliği laboratuvar bulguları evrelere göre Tablo 8.33'de özetlenmiştir.

Radyolojik Bulguları

En önemli radyolojik bulgular epifizlerde mineralizasyon ve kemikleşmenin bozulmasına bağlı olanlar ve osteomalazi ve hiperparatiroidizme bağlı deformitelerdir. Erken dönemde yaygın demineralizasyonun tespiti zordur. Bu nedenle başın değerlendirilmesi önemlidir. Swishuk ve Hayden kafa grafilerinde erken rikets bulgularını 1977'de tanımlamıştır.¹⁷ Bunlar yüz kemiklerinde kortikal hattın kaybı, dişleri çevreleyen lamina dura kaybı, anterior kranial fossada mineralizasyon kaybıdır. Bu bulgular fosfopenik rikette görülmez. Evre II ve III'te radyolojik bulgular ağırlaşır. Radius, ulna, distal femur, proksimal ve distal tibia, proksimal humerus ve kostala-



Şekil 8.11 • Rikette el bileklerinde genişleme.

Tablo 8.38 • K Vitamini için Önerilen Besin Alımı

Grup	* (µg/gün)
Süt çocuğu ve çocuklar	
0–6 ay	5
7–12 ay	10
1–3 yaş	15
4–6 yaş	20
7–9 yaş	25
Adolesan (10-18 yaş)	35–55
Erişkin	
Bayan	55
Erkek	65

* 1 mg/kg vücut ağırlığı için önerilen filokinon

non) tekrarlayan doymamış 5 karbonlu firenil yan zincirleri içermektedir. Her iki form da metilli naftokinon çekirdeği içermektedir. K vitaminin sentetik formu ise suda eriyen K₃'dür (menadiyon). Diğer sentetik K vitaminleri ise K₄, evcil hayvan yemlerinde; K₅ mantar büyümesini engellemek amaçlı kullanılır.¹

K vitaminin doğal formları ısıya ve indirgen ajanlara dirençli iken oksidan ajanlar, kuvvetli asit, alkali ve ısıda değişken özellik gösterir.

K vitamini 1930'larda ilk defa Doisy ve arkadaşları tarafından filizlerden izole edilmiştir. 1939'da Henrik Dam tarafından da antihemorajik faktör olarak keşfedilmiştir ve K vitamini koagülasyon faktörü olarak tanımlanmıştır.

Karaciğerde sentezlenen vitamin K bağımlı koagülasyon proteinleri, prokoagülan özellikteki faktör II, VII, IX ve X, antikoagülan özellikteki protein C, S ve trombosit aktivitesini uyaran faktör Z ve M'dir. Diğer dokularda sentezlenen vitamin K bağımlı proteinler ise osteokalsin ve matriks G1a proteini, Gas6 (büyüme durdurucu spesifik gen 6), Prolin zengin Gla Protein 1, Pirolin zengin Gla Protein 2, Konantokin G ve Konantokin T proteinidir. Bu proteinler çoğu dokuda bulunmakta ancak görevleri tam olarak bilinmemektedir.^{2,3}

KAYNAKLARI VE METABOLİZMASI

Diyet ile alınan K vitamini yeşil yapraklı sebzelerde (brokoli, ıspanak, brüksel lahanası, lahana, karnabahar) ve sebzelerin yağlarında (soya yağı, kolza tohumu, zeytinyağı ve daha düşük oranda yer fıstığı, mısır, ayçiçeği) bol miktarda bulunan K₁ vitaminidir ve fitil zinciri içerir. Aynı zamanda yumurta, inek sütünde de bol miktarda bulunmaktadır. Bağırsak mikroflorası ise doymamış 5 karbonlu (frenil) ünitesi içeren K₂ vitamini sentezler. Uzun zincirli menakinonları (MK 10-13) özellikle anaerob bakteriler üretmektedir. *Bakteroides*, *Enterobakter*, *Veillonella*, *Eubakterium lentum* en fazla menakinon üreten organizmalardır (*Bakteroides fragilis* MK 10-12, *Eubakterium*

lentum MK 6, *Laktokokus laktis* türleri MK 8-9 ve *propionibakteriler* MK 9). Diyet ile alınan K vitaminin emilimi sağlam biliyer, pankreatik fonksiyonlar ve yağ emilim mekanizması ile mümkündür. Alınan filokinon ince bağırsak proksimal kesiminde enerji bağımlı bir mekanizma ile emilirken menakinon pasif ve taşıyıcı gerektirmeyen bir mekanizma ile emilmektedir. Trigliseritten zengin lipoproteinler özellikle şilomikron kalıntıları ve çok düşük dansiteli lipoproteinler (VLDL) filokinonun esas taşıyıcı olarak kabul edilir. Diyetle alınan lipidler, filokinon ve menakinon miçeller ile kaplanarak ince bağırsak hücreleri tarafından alınır ve yüzeyinde apo A ve apo B içeren kalıntı şilomikronlar ile sarılır. Şilomikronlar intestinal villuslardan lenfatik kılcallara, kılcallardan da lenfatik damarlara ve torasik kanal aracılığıyla da kan dolaşımına katılır. Dolaşımda şilomikronlar yüksek dansiteli lipoproteinden (HDL) apo C ve apo E alır. Şilomikronlar daha sonra lipoprotein lipaz aracılığıyla apo A, C ve trigliseridini kaybederek dokulara (kas, yağ dokusu vb.) geçer. Lipofilik merkezlerinde vitamin K bulunduran şilomikron kalıntıları ise apo A ve apo C'yi kaybederek tekrar dolaşıma katılır.^{4,5}

K vitaminin çoğu karaciğerde metabolize olur, idrar ve safra yoluyla da atılır. Bu yüzden kolestatik karaciğer hastalıklarında, terminal ileumdaki problemlerde, pankreas hastalıkları ile ilgili problemlerde K vitaminin etkinliği azalmaktadır.

Karaciğer Tarafından Alınması: Karaciğerde şilomikron kalıntıları düşük yoğunluklu lipoprotein reseptörlerine (LDLR) ve düşük dansiteli lipoprotein ilişkili protein 1'e (LRP1) bağlanarak reseptör aracılı endositoz ile hepatositlere alınır. Apo B 100 içeren VLDL ile tekrar paketlenir ve dolaşımda apo C ve E'yi kazanır. Daha sonra trigliseridler lipoprotein lipaz aracılığıyla çok düşük yoğunluklu lipoprotein kalıntılarına (IDL)'ye dönüşür. Apo C ve E'nin IDL'den ayrılması apo B 100 içeren küçük bir IDL parçasına neden olur. Bu süreç boyunca K vitamini hala lipofilik merkezde yerleşmektedir.

Kemik Tarafından Alınması: K vitamini içeren şilomikron ve şilomikron kalıntıları özellikle trabeküler ve kortikal kemik tarafından alınmaktadır.⁶

Şilomikron kalıntıları ve düşük dansiteli lipoproteinler (LDL) K vitaminini içeren lipidleri kemik matriksinde yerleşmiş olan osteoblastlara getirir. Osteoblastlar filokinonu şilomikron kalıntıları ile, menakinonu da LDL yolağı ile sağlarlar.⁴ Niemeir ve arkadaşları⁷ osteoblastların lipoprotein reseptörlerini eksprese ettiğini göstermiştir.

Dokularda Depolanması: K vitamini depolarının çoğu karaciğer olup diğer K vitamini depoları ağırlıklı olarak kemik doku, yağ doku ve diğer dokulardır (pankreas, beyin, tükrük bezi). K vitaminin karaciğerdeki konsantrasyonu değişkendir. Pek çok türde karaciğer K vitamininin yoğunluğunun uzun zincirli menakinon (MK 7-13) olduğu gösterilmiştir. Karaciğer menakinonun %90'ını ve filokinonun %10'unu depolamaktadır. Karaciğer K

Tablo 8.39 • Bazı Elementlerin Günlük Önerilen Alım Miktarları

	Ca (mg/gün)	Cr (µg/gün)	Cu (µg/gün)	F (mg/gün)	I (µg/gün)	Fe (mg/gün)	Mg (mg/gün)	Mn (mg/gün)	Mo (µg/gün)	P (mg/gün)	Se (µg/gün)	Zn (mg/gün)	K (g/gün)	Na (g/gün)	Cl (g/gün)
Bebekler															
0-6 ay	200	0,2	200	0,01	110	0,27	30	0,03	2	100	15	2	0,4	0,12	0,18
6-12 ay	260	5,5	220	0,5	130	11	75	0,6	3	275	20	3	0,7	0,37	0,57
Çocuklar															
1-3 yaş	700	11	340	0,7	90	7	80	1,2	17	460	20	3	3	1	1,5
4-8 yaş	1000	15	440	1	90	10	130	1,5	22	500	30	5	3,8	1,2	1,9
Erkekler															
9-13 yaş	1300	25	700	2	120	8	240	1,9	34	1250	40	8	4,5	1,5	2,3
14-18 yaş	1300	35	890	3	150	11	410	2,2	43	1250	55	11	4,7	1,5	2,3
19-30 yaş	1000	35	900	4	150	8	400	2,3	45	700	55	11	4,7	1,3	2,3
31-50 yaş	1000	35	900	4	150	8	420	2,3	45	700	55	11	4,7	1,2	2,3
51-70 yaş	1000	30	900	4	150	8	420	2,3	45	700	55	11	4,7	1,2	2,0
>70 yaş	1200	30	900	4	150	8	420	2,3	45	700	55	11	4,7	1,2	1,8
Kadınlar															
9-13 yaş	1300	21	700	2	120	8	240	1,6	34	1250	40	8	4,5	1,5	2,3
14-18 yaş	1300	24	890	3	150	15	360	1,6	43	1250	55	9	4,7	1,5	2,3
19-30 yaş	1000	25	900	3	150	18	310	1,8	45	700	55	8	4,7	1,3	2,3
31-50 yaş	1000	25	900	3	150	18	320	1,8	45	700	55	8	4,7	1,2	2,3
51-70 yaş	1200	20	900	3	150	8	320	1,8	45	700	55	8	4,7	1,2	2,0
>70 yaş	1200	20	900	3	150	8	320	1,8	45	700	55	8	4,7	1,2	1,8
Gebelik															
<18 yaş	1300	29	1000	3	220	27	400	2	50	1250	60	12	4,7	1,5	2,3
19-30 yaş	1000	30	1000	3	220	27	350	2	50	700	60	11	4,7	1,5	2,3
>30 yaş	1000	30	1000	3	220	27	360	2	50	700	60	11	4,7	1,5	2,3
Emzirme															
<18 yaş	1300	44	1300	3	290	10	360	2,6	50	1250	70	13	5,1	1,5	2,3
19-30 yaş	1000	45	1300	3	290	9	310	2,6	50	700	70	12	5,1	1,5	2,3
>30 yaş	1000	45	1300	3	290	9	320	2,6	50	700	70	12	5,1	1,5	2,3

Kalsiyum

Kalsiyum, vücutta en çok bulunan mineraldir ve çok sayıda yaşamsal fonksiyon için gereklidir. Kemik ve dişlerin yapı taşı olması yanında sinir ve kas işlevinin düzenlenmesinde önemli görevi vardır. Metabolik süreçlerin düzenlenmesi için hücre içi sinyal mekanizmaları, sinir sistemi aracılığı ile bilgi iletimi, iskelet kası ve kalp kasının kasılması ile koagülasyonda rolü vardır. Yeterli kalsiyum alımının, kan basıncının daha düşük sınırlarda tutulmasını sağladığı ve kolon kanserine karşı koruyucu etkisi olduğu da bildirilmektedir. Vücuttaki kalsiyumun yaklaşık %99'unu iskelet sistemi içerir. Yetişkinde, kemikler içinde yaklaşık 1 kg kalsiyum bulunur. Bağırsaktan

kalsiyum emilimi, böbrekten atılımı, kemikte depolanması ve kemikten emilimi ile kalsiyum dengesi sağlanır. Parathormon, kalsitonin, aktif D vitamini dahil değişik hormonlar bu dengeyi kontrol eder. Plazma kalsiyum düzeyinin düşüklüğü, genellikle kalsiyum alımında azalmanın değil bu düzenleme mekanizmalarındaki bozulmalar ile ilişkilidir. Plazma kalsiyum düzeyindeki küçük değişiklikler, yaşamsal fonksiyonlar açısından önemli sonuçlar doğurur.²

Kan düzeylerinin düzenlenmesi, yaşamsal önem taşıdığından, yetersiz kalsiyum alımı durumunda, aktif D vitamini yetersizliği varsa, kemikte yetersiz kalsiyum depolanması ile birlikte, çocuklarda rikets, yetişkinlerde

osteomalazi ortaya çıkar ve osteoporoza katkıda bulunur. Yeterli alımı, özellikle günlük gereksinimlerin arttığı, en üst düzeyde kemik kitlesine ulaşılacak olan hızlı büyüme dönemleri ile gebelik ve emzirme dönemlerinde daha büyük önem taşır. Osteoporoz riskinin arttığı dönemlerde desteklenmesi önerilebilir. D vitamini hipervitaminozuna bağlı aşırı emilim veya hiperparatiroidizme bağlı hiperkalsemi ve semptomları görülür.

Süt ve süt ürünleri, günlük gereksinimin yaklaşık yarısını karşılar. Ekmeğin kalsiyumla güçlendirildiği ülkelerde, ekmeğin de önemli bir kaynaktır. Brokoli, lahanası gibi sebzeler de önemli kaynaktır. Güçlendirilmiş soyalı ürünler, sardalya, somon gibi balıklar da kalsiyum açısından zengindir. D vitamini, laktoz, diyetdeki protein kalsiyum emilimini artırır. Fitatlar, okzalit, anti asit kullanımı, aşırı lif tüketimi ve karbonatlı içeceklerdeki fosforik asit, emilimini azaltır.¹

Fosfor

Fosforun, vücuttaki en önemli fonksiyonu, kalsiyum ile birlikte, kemiğin hidroksiapatit bileşenini oluşturmaktır. Fosforun %80'i iskelette kalsiyum tuzları ile birlikte bulunur. Sağlıklı kemik ve diş yapısı için önem taşır. Vücuttaki fosforun kalan kısmı, tüm hücrelerde dağılım gösterir. Enerji üretimi ve transferi için gereklidir. Nükleik asitler içinde yerleşir. Fosfolipidler içinde hücre zarının yapısına girer.²

Kalsiyumdan da zengin olan süt ürünleri, kırmızı et, balık, tavuk, ekmeğin, pirinç, yulaf, fosfor açısından da zengindir. Fosfor toksisitesi çok nadirdir. Birçok besin içinde yeterli olduğundan, eksikliği, yalnız erken doğan bebekler için sorun olabilir. Düşük serum Ca^{++} /inorganik P oranı, sekonder hiperparatiroidizm nedeni olarak kemik dokusunda kayıba yol açabilir. Lee ve arkadaşları⁴, bir çalışmada, fosfor alımının, kemik mineral dansitesi ve kemik mineral içeriği gibi kemik sağlığı ile ilgili belirteçlere olan etkisini incelemişlerdir. Bu çalışmada, yeterli kalsiyum alımı olan bireylerde, yüksek düzeyde fosfor alımının kemik metabolizması üzerine olumsuz etkisi olmadığı ve bazı yaş gruplarında, kemik üzerine olumlu etkilerinin olduğu gösterilmiştir.¹

Magnezyum

Magnezyum, başta kemik dokusu olmak üzere, tüm dokularda yer alan bir elementtir. Kalsiyum, potasyum ve sodyum ile birlikte, önemli fizyolojik ve biyokimyasal fonksiyonlar içinde rolü vardır. Kemik ve diş yapısının bileşenlerinden biridir. Kinazlar gibi bazı enzimlerin kofaktörüdür. DNA replikasyonu ve RNA sentezinde yer alan birçok enzimin ve paratiroid hormone salınımının aktivasyonu için gereklidir. Kas ve sinir fonksiyonları içinde de rolü vardır. Yeşil yapraklı bitkilerde klorofil yapısına girer.²

Diyetle alımının azlığına bağlı semptomlar nadirdir, ilerleyici kas güçsüzlüğü ve nöromusküler işlevlerde bozukluk görülür. Et, balık, süt ürünleri, yeşil yapraklı sebzeler, ekmeğin, kabuklu kuruyemişler, yeterli magnezyum içerir. Hafif hipomagnezemi, ağır hastalık durumla-

rında, alkol bağımlılığında ve malabsorpsiyon sendromlarında görülebilir. Birçok besinde yeterli magnezyum bulunmasına karşın, ergenlik dönemindeki kız çocuklarının yaklaşık yarısında yetersiz alım sorunu olduğu bildirilmektedir. Böbrek fonksiyonları normal olanlarda, aşırı miktarda alımına bağlı semptom oluşmaz. Ancak düzenli olarak, besinler dışında dışardan destek şeklinde alımı ile diyare ve solunum depresyonu gibi yan etkiler ortaya çıkabilir.¹ Bain ve arkadaşlarının⁵ yaptığı bir çalışmada diyetle düşük miktarda magnezyum alınmasının, yüksek kan basıncı ve inme riskinde artma ile ilişkisi bulunmuştur.

Sodyum

Sodyum, vücut sıvı içeriği ve elektrolit dengesinin sağlanmasında görev alır. Kanda sodyum düzeylerinin kontrolü, sinir sistemi ve hormonlar aracılığıyla, sodyum atılımı ve böbreklerden emilimi ile sağlanır. Bazı besin içeriklerinin suyun bağırsaktan emilimi için de gereklidir. Diğer bazı mineraller gibi, kan ve dokularda sodyum düzeyleri çok sıkı bir homeostatik kontrol altındadır. Böbrekler, sodyum konsantrasyonunu düzenler, idrarın hemen hiç sodyum içermeyecek şekilde atılımını sağlayabileceği gibi, çok yüksek miktarlarda sodyum içerecek şekilde atılımını da sağlayabilir.²

Normal gereksinimin üzerinde alımına çok sık rastlanır. Diyetle aşırı miktarda tuz alımının, tuza duyarlı hipertansiyon patogeneze katkıda bulunan bir etken olduğu bilinmektedir.⁶ Bazı durumlarda, vücuttan tuz kaybına bağlı olarak eksikliği ortaya çıkabilir. Aşırı terleme, diyare, sürrenal yetmezlik, bazı böbrek yetmezliği nedenleri, diüretikler gibi ilaçlar, bunlar arasında sayılabilir. Obesite ile birlikte aşırı düzeyde sodyum alımı, hipertansiyon ve dolayısı ile kardiyovasküler hastalıklar ve inme açısından risk faktörü oluştururlar. Çiğ besinler, sıklıkla çok düşük düzeyde sodyum içerirler. Tuz, sıklıkla, işlenme, hazırlanma, koruma, pişirme ve kullanıma sunulma aşamasında eklenir.¹

Potasyum

Potasyum, hücre içi sıvının temel katyonudur, sıvı ve elektrolit dengesi ile hücrelerin normal fonksiyon göstermeleri için gerekli bir elementtir. Sinir ve kas sistemi fonksiyonlarında rolü vardır. Aldosteron, homeostazın sağlanmasında rol alan hormondur. Diyetle yüksek miktarda alımı, kan basıncında azalma ile ilişkilidir ve idrarla sodyum atılımını artırır. Ağır diyarede hipokalemi görülebilir. Diüretik tedavisine ikincil hipopotasemi olabilir. Eksikliği, kas güçsüzlüğü, mental konfüzyon, çok ileri düzeyde eksikliği ortaya çıkarsa kalp yetmezliğine yol açar. Besinler dışında aşırı düzeyde dışardan potasyum desteği yapıldığı takdirde, özellikle böbrek fonksiyonları da yetersizse kalp durmasına yol açabilir. Meyveler, özellikle muz, sebzeler, et, balık, kabuklu kuruyemişler zengin potasyum kaynaklarıdır. İşlenmiş besinler, sıklıkla çiğ besinlerden daha düşük potasyum içerirler.¹ Binia ve arkadaşlarının⁷ yaptığı bir çalışmada, potasyum desteğinin, antihipertansif tedavi almayan

değişik kalsiyum fosfat tuzlarıdır. Florid içeren apatit, flor içermeyen hidroksiapatite göre asit ortamda daha az çözünür. Florun diş çürüklerini önlemesi değişik mekanizmalar aracılığı ile olur. Flor, asit ortama karşı diş minesinin direncini artırır. Karbonhidrat içeren besinlerin alımıyla, bakteriler aracılığıyla ultrastrüktürel düzeyde başlayan diş minesi lezyonlarının yeniden mineralize olmasını sağlar. Özellikle asit şartlarda ortaya çıkan plaklardaki mineral depolanmasını artırır. Özellikle enolaz olmak üzere, bakteriyel enzimlerin ve glukoz alımının inhibisyonu yoluyla oluşan asit miktarını azaltır. Flor, flor içeren su, çay ve balıkta bulunur. Diş macununa flor eklenmesi, sudaki flor miktarının düşük olduğu bölgeler için gereklidir.^{1,2} Dünyanın bazı bölgelerinde soya sütü önemli bir flor kaynağıdır. Ancak, soya sütü kullanımının dişlerde florozis riskini artırmadığı gösterilmiştir.¹³

Bakır

Bakır, demir ve çinkodan sonra diyetle en çok bulunan üçüncü elementtir. Birçok enzimin yapısına girer, bağ dokusu, sinir kılıfları, ve kemik yapısına girer, eritrosit, lökosit hücrelerinin yapımı için gereklidir. Sitokrom C oksidaz, sitozolik süperoksit dismutaz gibi oksidaz enzimlerinin bileşenidir. Bakır, demirin kullanımı için de gereklidir ve büyüme, beyin gelişimi, immün sistem ve kemik yapısı için gereklidir. Albümin ile taşınır ve serüloplazmine bağlanır. Vücutta en yüksek düzeyde karaciğer ve beyin dokusunda bulunur.²

Diyete bağlı bakır eksikliği, birçok besinde çok miktarda bulunduğu ve absorpsiyonun yeterli olmasından dolayı çok nadir bulunur. Bununla birlikte, otozomal resesif bir hastalık olan Menkes hastalığında, bakır yeterince emilemez, bilişsel gerilik, saç yapısında değişiklikler, iskelet ve damar yapısı bozukluklarına yol açar (Şekil 8.18). Kısa bağırsak sendromunda, magnezyum ile birlikte, en sık eksikliği görülen elementlerdendir.¹⁴

Diğer bazı mineraller gibi, normal durumlarda, bakır emilimi de çok sıkı kontrol altındadır ve vücutta yüksek bakır düzeyi çok nadir görülür. Wilson hastalığında, aşırı bakır miktarı, safra ile atılamaz ve vücutta, özellikle, karaciğer ve beyinde bakır birikir ve doku hasarına



Şekil 8.18 • Menkes hastalığında saç bulguları.

neden olur. Bakırdan zengin kaynaklar, kabuklu deniz ürünleri, karaciğer, böbrek, kuruyemiş ve tahıllardır.^{1,3}

Selenyum

Selenyumun en önemli görevi, glutatyon peroksidaz gibi önemli antioksidan enzimlerin bileşeni olmasıdır, ve vücutta E vitamininin ile birlikte oksidatif hasara karşı koruyucu işlevi vardır. Glutatyon peroksidazın bileşenidir. Tiroid hormon üretiminde iyotun kullanımı, immün sistem fonksiyonları ve üreme fonksiyonları için gereklidir.²

Selenyum eksikliği ile karakterize en iyi bilinen hastalık, Keshan hastalığıdır. Özellikle Çin'de toprakta selenyumun yetersiz olduğu ve dolayısı ile besinlerde selenyum düzeylerinin düşük olması yol açtığı bölgelerde görülür. Çocukları ve doğurganlık yaş grubundaki kadınları etkileyen kalp yetmezliğine yol açar. Uzun süre parenteral beslenme, selenyum içermeyen enteral beslenme ürünleri ile beslenmede eksikliği görülebilir.¹⁵ Ağır protein enerji malnütrisyonda eksikliği ortaya çıkabilir. Vücutta selenyum fazlalığı ileri derecede toksiktir. Çok yüksek dozda dışarıdan alınması ile görülebilir. Selenozis semptomları, tırnaklarda, saçlarda cansızlık ve kırılmalar, cilt lezyonları, nefeste kötü koku ile karakterizedir.^{1,3}

Selenyum, birçok besinde bulunur, en zengin kaynakları, kuruyemiş, ekmek, balık ve yumurtadır. Tahıllardaki selenyum içeriği, topraktaki selenyum içeriği ile ilişkilidir.

Esansiyel bir mineral olan selenyumun eksikliğinin neden olduğu, potansiyel olarak fatal gidişli seyrebilen kardiyomiopatiye yol açan tablo, Keshan hastalığı olarak bilinmektedir. İlk kez Çin'in güneydoğusundaki Heilongjiang Eyaleti'ne bağlı Keshan Bölgesi'nde tanımlandığı için bu ad verilmiştir. Bu bölgede toprakta selenyum düzeyi çok düşüktür. Keshan hastalığı, bir tür mitokondriyal kardiyomiopatiye neden olur. Egzema, psoriasis, artrit, katarakt görülebilir. Genetik bir hastalık değildir, selenyum eksikliğinin eşlik ettiği malnütrisyona ile ilişkilidir. Özellikle 2-7 yaş arasındaki çocuklar hastalığa duyarlıdır. Akut, kronik, subakut ya da sinsi gidişli olabilir. Klinik olarak, EKG değişiklikleri ve aritmi, kalpte dilatasyon, konjestif kalp yetmezliği, kardiyojenik şok, pulmoner ödem görülür. Histopatolojik olarak multifokal nekroz ve fibrozis saptanır.¹⁶ Myokardium dokusunda mitokondrilerde şişme ve krista membranlarında genişleme olduğu gösterilmiştir. Etkilenen mitokondrilerin oksidatif fosforilasyon mekanizmalarında (süksinat dehidrogenaz, sitokrom oksidaz, süksinat oksidaz, H(+)-ATPaz) belirgin azalma, koenzim Q, kardiolipin, selenyum ve glutatyon peroksidaz aktivitesi düzeylerinde düşüklük görülür. Ca²⁺ içeriği ise artmıştır.¹⁷ Tedavide selenyum kullanılır. Önerilen dozlar, üç yaşa kadar olan bebeklerde 10-20 mikrogram, 4-6 yaş arasında 20 mikrogram, 7-10 yaş arasında 30 mikrogram, ergenlik ve yetişkinlik döneminde erkeklerde 40-70 mikrogram, ergenlik ve yetişkinlik döneminde kadınlarda 45-55 mikrogram, gebelerde 65 mikrogram ve emziren kadınlarda 75 mikrogramdır. Toprakta selenyum düzeyinin düşük olduğu

Kısım 9

KALITSAL METABOLİZMA HASTALIKLARI

Kısım Editörü: Turgay Coşkun

1. TARAMALAR

Mahmut Çoker

2. TANISAL YAKLAŞIM İLKELERİ

Turgay Coşkun

3. HİPERFENİLALANİNEMİLER

Turgay Coşkun

4. DİĞER AMİNO ASİT METABOLİZMASI BOZUKLUKLARI

Mustafa Kılıç, Burcu Öztürk Hişmi, Özlem Ünal, Halil İbrahim Aydın

5. ÜRE DÖNGÜSÜ BOZUKLUKLARI

Sema Kalkan Uçar

6. ORGANİK ASİDEMİLER

Mustafa Kendirci, Fatih Kardaş, Pembe Soylu Üstkoyuncu, Songül Gökay

7. VİTAMİNLERE YANITLI METABOLİK HASTALIKLAR

Çiğdem Seher Kasapkara

8. YAĞ ASİDİ OKSİDASYON BOZUKLUKLARI

Güliden Gökçay

9. KETOJENEZ VE KETOLİZ BOZUKLUKLARI

Fatma Tuba Eminoğlu

10. KARBONHİDRAT METABOLİZMASI BOZUKLUKLARI

Mübeccel Demirkol, Mehmet Cihan Balcı

11. KONJENİTAL GLİKOZİLASYON BOZUKLUKLARI

Halil İbrahim Aydın

12. MİTOKONDRIYAL HASTALIKLAR

Leyla Tümer, Aslı İnci

13. LİZOMAL DEPO HASTALIKLARI

Mustafa Kılıç

14. PEROKSİZOMAL BOZUKLUKLAR

İlyas Okur

15. LİPİD VE SAFRA ASİDİ METABOLİZMASI BOZUKLUKLARI

Özlem Ünal

16. DİSLİPİDEMİLER

Ali Dursun, H. Hakan Aykan

17. PORFİRİLER

Erdoğan Soyuçen, Mesut Saka

18. PÜRİN VE PİRİMİDİN METABOLİZMASI BOZUKLUKLARI

Burcu Öztürk Hişmi

Tablo 9.2 • MCAD Eksikliği Tarama Programı Değerlendirilmesi²⁵

Parametre	Hasta Bazlı Değerlendirme	Sensitivite Analizi
MCAD Prevalansı	1:15.000	1:10.000 - 1:75.000
MCAD Tarama Performansı		
Sensitivite	1	
Spesifite	0.9998	0.9997 - 1
MCAD Komplikasyon olasılığı		
İlk 3 günde ölüm	0.02	0.02 - 0.05
Metabolik kriz	0.67	0.67 - 0.75
Metabolik kriz sonu ölüm	0.20	0.10 - 0.30
Ağır sekel	0.05	0 - 0.05
Hafif sekel	0.05	0 - 0.05
Taramanın metabolik krizi önleme etkinliği	0.75	0.50 - 0.75
Yaşam beklentisi (yıl)		
Normal	81	
Metabolik kriz sonu ölüm	1.2	
Ağır sekel	56	
Hafif sekel	70	
Yaşam kalitesi		
Etkilenme yok	1	0.90 - 1
Hafif sekel	0.89	0.89 - 0.92
Ağır sekel	0.76	0.50 - 0.76
Tarama test maliyeti (€)		
Tarama testi (test/lab/yıl)	3.75 (50.000)	3.3.8 - 5.16 (60.000-30.000)
Doğrulama testi	500	
Tedavi maliyeti (€)		
L Karnitin (0-18 yaş)	6.065	0 - 12.130
Tıbbi konsültasyon (yaşam boyu)	888	888 - 1.264
Metabolik kriz	2.770	2.770 - 4.730
Ağır sekel (yıllık)	21.000	15.000 - 150.000
Hafif sekel (yıllık)	6.000	4.500 - 120.000

analiz sonuçlarını değerlendirmede deneyimli merkezlerin rolü çok büyüktür, hasta tanıları enzimatik aktivite ve mutasyon çalışmaları ile desteklenmelidir.

Mitokondrial hastalık yenidoğan tarama programlarının uygulamaya girmesi ile anne sağlığına yönelik sonuçlar da elde edilmiştir. Karnitin tutulum (uptake) bozukluklarının yenidoğan tarama testi ile insidansı 1:67.000 olarak bildirilirken, yenidoğanların anneleri incelendiğinde prevalans 1:33.000 olarak saptanmıştır. Bu sonuç yenidoğan tarama programından elde edilen ikincil bir kazanım olarak kabul edilebilir. Böylelikle annelerde dilate kardiyomyopati gelişimine yönelik önlemler alınabilmektedir.²⁶

LİZOZOMAL DEPO HASTALIKLARI İÇİN TARAMA TESTİ

Lizozomal depo hastalıklarına (LDH) yönelik enzim replasman tedavisi, substrat inhibisyon tedavisi, kemik iliği transplantasyonu gibi hücre biyolojisine yönelik tedavilerin geliştirilmesi ile mortalite ve morbiditede belirgin azalma elde edilmiştir. Erken tanının tedavi başarısını arttırmadaki tartışmasız rolü, mukopolisakkaridozların (MPS), oligosakkaridozların ve sfingolipidozların tarama programlarındaki yerini daha çok tartışılır hale getirmiş, bazı ülkelerde bölgesel uygulamalara geçilmiştir. Ancak hastalık seyirlerinin farklılık göstermesi, tedavi yanıtları

Tablo 9.7 • Son Ürün Yapılamamasına Bağlı Olarak Bulguların Ortaya Çıktığı Metabolik Hastalıklardan Bazıları

Hastalık	Metabolik Bozukluk	Biriken Substrat	Temel Klinik Bulgular
Vitamin D bağımlılığı	1- α -hidroksilaz eksikliği	1.25-(OH) $_2$ D $_3$	Rikets
Hartnup hastalığı	Nötral amino asit transport defekti	Niasinamid	Pellagra benzer lezyonlar
Lizinürik protein intoleransı	Dibazik amino asit transport defekti	Ornitin	Tekrarlayan hiperamonemi atakları
Kalıtsal trombofili	Protein C defekti	Protein (fizyolojik antikoagulan)	Tekrarlayan flebotromboz
Transkobalamin II eksikliği	Transkobalamin II defekti	Vitamin B12	Megaloblastik anemi
Konjenital hipotiroidi	Tiroid hormon biyosentezinde çeşitli bozukluklar	Tiroid hormonu	Kretenizm, guatr
X'e bağlı hipofosfatemik rikets	Renal fosfat transport defekti	Fosfat	Rikets

Tablo 9.8 • İkincil Metabolik Bozuklukların Bulguların Ortaya Çıkmasında Rol Oynadığı Kalıtsal Metabolizma Hastalığı Örnekleri

Hastalık	Metabolik Defekt Anormallikler	Sekonder Metabolik	Temel Klinik Bulguları
Konjenital adrenal hiperplazi	21-hidroksilaz eksikliği	Androjen birikimi, aldosteron ve kortizol eksiklikleri	Addison krizi, kadınlarda virilizasyon
Glikojen depo hastalığı tip I	Glukoz-6-fosfataz eksikliği	Laktik asidoz, hiperürisemi, hipertrigliseridemi	Masif hepatomegali, hipoglisemi, büyüme geriliği
Kalıtsal fruktoz intoleransı	Fruktoz-1-fosfat aldolaz eksikliği	Laktik asidoz, hipoglisemi, hiperürisemi, hipofosfatemi	Metabolik asidoz, hipoglisemi
Metilmalonik asidemi	Metilmalonil-CoA mutaz eksikliği	Hiperamonemi, hiperglisinemi	Akut ensefalopati, metabolik asidoz
HHH sendromu	Ornitin transport defekti	Homositrülinemi	Hiperamonemik ensefalopati
OCT eksikliği	OCT eksikliği	Orotik asidüri	Hiperamonemik ensefalopati
Abetalipoproteinemi	Apolipoprotein B eksikliği	Vitamin E malabsorpsiyonu	Spinocerebellar dejenerasyon

OCT: ornitin karbamoil transferaz

daha sık rastlanması beklenir.⁵ Klinik gözlemlerimiz, gerek bölgesel ve gerekse ülke çapında metabolik hastalıkların bazıları için yürütülen tarama programlarının sonuçları bu beklentiyi destekler yöndedir.

Özgün Tanının Önemi

Metabolik hastalıklarda özgün tanı konulması değişik yönleri ile önem taşımaktadır.

Tedavi edilebilen metabolik hastalıklarda: Bazı metabolik hastalıklarda özgün tanı konulması durumunda vitamin kofaktörlerle alta yatan biyokimyasal bozukluk düzeltilebilir (örneğin, vitamin B $_{12}$ 'ye yanıt veren metilmalonik asidemi).

Erken tanı ile olumsuz sonuçları önlenemeyen hastalıklarda: Bu gruba klasik örnek fenilketonüridir. Fenilketonüride erken tanı ile hastalığın en önemli sonucu olan ağır motor ve mental retardasyon gelişmesi önlenir.

Bugün için başarılı bir tedavisi olmayan metabolik hastalıklarda: Aileye genetik danışma verilmesi, sonraki gebeliklerde prenatal tanı olanaklarından yararlanılabilirliği için indeks vakada tanının konulmuş olması gereklidir.

Başlangıç Yaşı

Aynı metabolik hastalığın başlama yaşı, semptom ve bulgularının şiddeti bir hastadan diğerine farklılık gösterebilir. Hastalığın başlama yaşını etkileyen birçok faktör vardır. Rezidüel enzim aktivitesi bu faktörlerden en önemlisidir. Aktivitesi sıfıra kadar inmemiş bir hasta özellikle anne sütü ile besleniyorsa (anne sütü, inek sütü ve mamalara göre daha düşük protein içerdiğinden) bir süre asemptomatik kalabilir. Böyle bir hastada katabolizmayı arttıracak travma ve enfeksiyon metabolik dekompanasyon ve hastalık tablosunun ortaya çıkması ile sonuçlanır. Anne sütü almakta ve bir miktar rezidüel enzim aktivitesi olan bir hasta ek besinlere geçildiği

Tablo 9.19 • Disformik Bulguların Eşlik Ettiği Kalıtsal Metabolizma Hastalıkları^{4,8,9}

Hastalık	Özellikleri
Peroksizomal hastalıklar	
Zellweger sendromu	Geniş fontanel, yüksek ve belirgin alın, hipoplazik supraorbital kemer, epikantal katlantılar, basık burun kökü
Rizomelik kondrodizplazi punktata	Dismorfik yüz, rizomelik ekstremitte kısalığı, epifizyal noktalanma
Piruvat dehidrogenaz eksikliği	Epikantal katlantılar, basık burun kökü, küçük burun ve dışa önük burun kanatları uzun filtrum
Mitokondrial hastalıklar	Epikantal katlantılar, basık burun kökü
Multipl açıl-CoA dehidrogenaz eksikliği (glutarik asidüri tip II)	Makrosefali, yüksek alın, basık burun kökü, kısa burun ve dışa dönük burun kanatları kulak anomalileri, hipospadias, sallanan sandalye ayakları gibi ayaklar
D-2-hidroksiglutarik asidüri	Epikantal katlantılar, asimetrik kulaklar kaba yüz görünümü
3-hidroksiizobütirik asidüri	Miyopatik yüz, eğimli alın, "midface" hipoplazisi, uzun ve belirgin filtrum, mikrognati, klinodaktili
Kolesterol biyosentez defektleri	
Smith-Lemli-Opitz sendromu	Epikantal katlantılar, basık burun kökü, ikinci ve üçüncü ayak parmakları arasında yapışıklık, genital anormallik
Mevalonik asidüri	Geniş fontanel, yüksek alın, hipertelörizm epikantal katlantılar, düşük yerleşimli kulaklar uzun filtrum
Konjenital glikozilasyon bozuklukları	Lipodistrofi
Lizozomal depo hastalıkları	
GM1 gangliozidoz	Fetal hidrops
I-cell hastalığı	Hurler sendromuna benzer fenotip

(alfa glukozidaz) eksikliğine bağlı bir lizozomal glikojen depo hastalığıdır.

Bazı istisnaları dışında lizozomal hastalıklara bağlı dismorfik yenidoğan döneminde dikkati çekmez: I-cell hastalığı (mukolipidoz tip II) kaba yüz görünümü ve hepatosplenomegali ile karakterize, lizozomal enzimlerin lizozom içine yönlendirilmesinde bozukluk olan bir hastalıktır (Tablo 9.19).

Diğerleri

Metabolik hastalıklar nonimmün fetal hidrops nedeni olabilir (Tablo 9.20). Eşlik eden yaygın jeneralize ödemin nedeni bilinmemektedir.^{4,6} Bu konuda geniş bilgi Bölüm 12'de verilmiştir.

Lipid depo hastalıklarının çoğu erken dönemde semptom vermez. İlk aylarda hepatosplenomegali ile dikkate gelebilecek olanlar GM₁ gangliozidoz, Gaucher hastalığı, Niemann-Pick hastalığı ve Wolman hastalığıdır. Glikojen depo hastalığı neonatal dönemde hepatomegali ile ortaya çıkabilir. Hunter sendromu ve Hurler sendromu gibi mukopolisakkaridozlarda (MPS) hayatın ilk aylarında semptom ve bulgu olmaz. Kaba yüz görünümü, hepatosplenomegali, iskelet anormallikleri ve herni; GM₁ gangliozidoz, mukolipidoz tip II (I-cell hastalığı) mukopolisakkaridozis tip VII (beta glukuronidaz eksikliği) ve infantil sialidozide dikkat çekicidir ve bunların bazılarında fetal hidrops görülür.⁸

Tablo 9.20 • Non-İmmün Hidropsa Neden Olan Kalıtsal Metabolizma Hastalıkları⁶

Mukopolisakkaridoz tip VII (Sly hastalığı)
Mukopolisakkaridoz tip IVA (Morquio tip A)
Mukolipidozis I (sialidozis)
Gaucher hastalığı
Niemann-Pick hastalığı tip C
Farber hastalığı
GM1 gangliozidozis
Sialik asit depo hastalığı
Primer karnitin eksikliği
Fumaraz eksikliği
Solunum zincir bozuklukları
Konjenital glikozilasyon bozuklukları
Neonatal hemokromatozis
Zellweger sendromu
Glikojen depo hastalığı tip IV
Eritrositlerde glikolitik/pentoz fosfat yolu enzimlerinde eksiklik (G6PDH eksikliği ve piruvat kinaz eksikliği)

rointestinal sistem motilite bozukluğu, hepatomegali, hepatosplenomegali ve sarılık sayılabilir.

Hepatomegali ve/veya splenomegalinin eşlik ettiği kalıtsal metabolizma hastalıkları:¹³

- Glikojen depo hastalıkları
- Lizozomal depo hastalıkları (Gaucher, Niemann-Pick)
- Galaktozemi
- Perosizomal hastalıklar
- Tirozinemi tip I
- Safra asidi metabolizması bozuklukları
- Konjenital glikozilasyon bozuklukları
- Lizozomal asit lipaz eksikliği (Wolman hastalığı, kolesteril ester depo hastalığı).

Hepatosplenomegali ve izole splenomegali temel olarak lizozomal depo hastalıklarında, izole hepatomegali ise daha çok glikojen depo hastalıkları ve mitokondriyal hastalıklarda görülmektedir. Organomegaliye eşlik eden belirti ve bulgular spesifik bir tanıya işaret edebilir.¹³

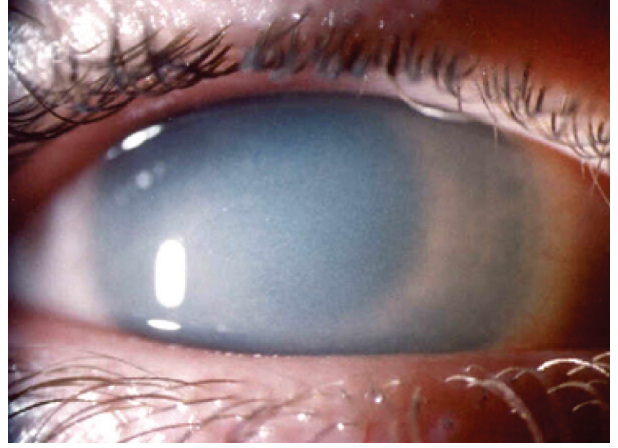
- Hepatomegaliye eşlik eden hipoglisemi ve yetersiz büyüme varsa glikojen depo hastalığı tip I ve III, glukoneogenez bozuklukları ve ciddi hiperinsülinizm akla gelmelidir.
- Hepatomegali ile birlikte karaciğer yetmezliği kalıtsal fruktoz intoleransı, galaktozemi, tirozinemi tip I, neonatal hemokromatozis, mitokondriyal hastalık veya Wilson hastalığı düşündürmelidir.

Galaktozemi, α -1-antitripsin eksikliği, safra asidi metabolizması bozuklukları, transaldolaz eksikliği, peroksizomal hastalıklar, Niemann-Pick hastalığı, neonatal hemokromatozis ve konjenital glikozilasyon bozukluklarında kolestatik sarılık vardır (Tablo 9.15).

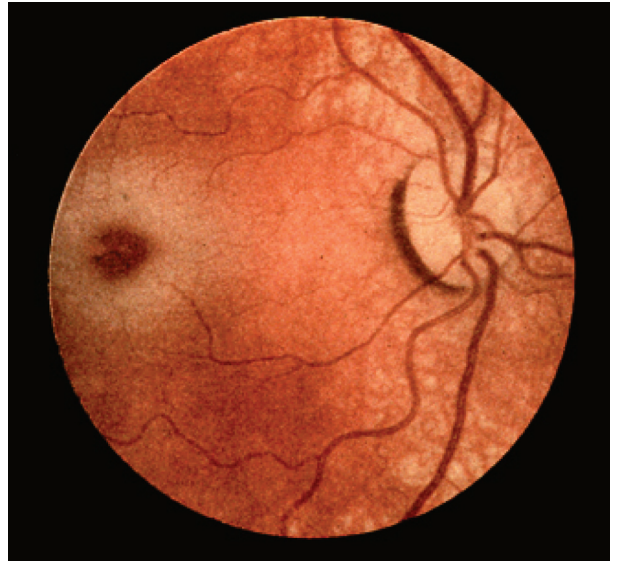
Enerji metabolizmasının bozulması veya depolanmaya ikincil olarak kalıtsal metabolizma hastalıklarında hipertrofik veya dilate kardiyomiopatiye rastlanır. Pompe hastalığı ve mukopolisakkaridozlarda hipertrofik, yağ asidi oksidasyon bozuklukları, organik asidemi-ler ve mitokondriyal hastalıklarda genellikle dilate tipte kardiyomiopati görülür (Tablo 9.16).

Bazı kalıtsal metabolizma hastalıklarında doğumda dismorfik bulgular belirgindir ya da yaşla birlikte daha sonra ortaya çıkar (Tablo 9.19).

- Peroksizomal hastalıklarda (yüksek alın, geniş ön fontanel, supraorbital çentiklerin hipoplazik oluşu, basık burun kökü, yüksek damak ve deforme kulak lobları)
- Lizozomal depo hastalıklarında (mukolipidoz tip II ve GM1 gangliosidoziste doğumda kaba yüz görünümü, diğer mukopolisakkaridozlarda yaşla birlikte kaba yüz görünümünde belirginleşme)
- Sistasyonin beta-sentaz eksikliğine bağlı homosistinüride uzun yüz ve vücut yapısı
- Smith-Lemli-Opitz sendromunda yarık damak, konjenital kalp hastalığı, hipospadias, polidaktili ve sindaktili



Şekil 9.2 • Mukopolisakkaridozlu bir hastada kornea bulanıklığı.



Şekil 9.3 • Tay-Sachs hastalığında makülada "Japon bayrağı" görünümü (cherry red spot).

Oftalmolojik bulgular katarakt, korneal opasiteler ve bulanıklık, "cherry red" spot, retinitis pigmentosa ve lensin dislokasyonu şeklinde olabilir (Şekil 9.2 ve 9.3) (Tablo 9.23).

Kalıtsal metabolik hastalıklara eşlik eden dismorfikve oftalmolojik bulgular Bölüm 13 ve 18'de ayrı bir başlık altında ayrıntılı olarak gözden geçirilmiştir.

Kalıtsal metabolizma hastalıklarında çeşitli dermatolojik bulgulara da rastlanır:¹³

- Döküntüler: Akrodermatitis enteropatika, biyotindaz eksikliği, metilmalonik asidemi, propiyonik asidemi.
- Fotosensitivite: Porfiriler, Hartnup hastalığı.
- Hiperkeratozis ve iktiyozis: Tirozinemi tip II, Sjögren-Larsson sendromu, steroid sulfataz eksikliği, multipl

Tablo 9.29 • Bazı Organik Asidemiler ve Yağ Asidi Oksidasyon Bozukluklarında Açıkarnitin Profili¹⁶

	Kısaltması	Hastalık
Organik asidemiler		
Propionilkarnitin	C3	Propiyonik asidemi Metilmalonik asidemi Kobalamin defekti
İzovalerilkarnitin	C5	İzovalerik asidemi 2-Metilbütiril-CoA dehidrogenaz eksikliği
3-Hidroksiizovalerilkarnitin	C5OH	3-Ketotiyolaz eksikliği 3-Hidroksi-3-metilglutaril-CoA liyaz eksikliği 3-Metilkrotonil-CoA karboksilaz eksikliği
Glutarilkarnitin	C5DC	Glutarik asidemi tip I
Yağ asidi oksidasyon bozuklukları		
Bütirilkarnitin	C4	Kısa zincirli açıl-CoA dehidrogenaz eksikliği İzobütiril-CoA dehidrogenaz eksikliği
Oktanoilkarnitin	C8	Orta zincirli açıl-CoA dehidrogenaz eksikliği Multipl açıl-CoA dehidrogenaz eksikliği
Tetradekanoilkarnitin	C14:1	Çok uzun zincirli açıl-CoA dehidrogenaz eksikliği
Palmitoilkarnitin	C16	Karnitin palmitoil transferaz II eksikliği Karnitin-açıkarnitin translokaz eksikliği Multipl açıl-CoA dehidrogenaz eksikliği
Hidroksipalmitoilkarnitin	C16:OH	Uzun zincirli hidroksiaçıl-CoA dehidrogenaz eksikliği
Karnitin (düşük)	C0	Karnitin transport bozukluğu

Tablo 9.30 • Yağ Asidi Oksidasyon Bozukluğu Tanısında Tandem Mass Spektrometri¹⁶

Bozukluk	Bulgu
Karnitin "uptake" bozukluğu	↓ Serbest (C0) karnitin
Kısa zincirli açıl-CoA dehidrogenaz (SCAD) eksikliği	↑ Bütiril (C4) karnitin
Kısa zincirli hidroksiaçıl-CoA dehidrogenaz (SCHAD) eksikliği	↑ 3-hidroksibütiril (C4-OH) karnitin
Orta zincirli açıl-CoA dehidrogenaz (MCAD) eksikliği	↑ Oktanoil (C8) karnitin ↑ Dekanoil (C10) karnitin ↑ Desenoil (C10:1) karnitin
Çok uzun zincirli açıl-CoA dehidrogenaz (VLCAD) eksikliği	↑ Tetradesenol (C14:1) karnitin ↑ Tetradekanoil (C14) karnitin ↑ Tetradesendiol (C14:2) karnitin ↑ Dodekanoil (C12) karnitin ↑ Dodesenol (C12:1) karnitin ↑ Hekzadekanoil (C16) karnitin
Uzun zincirli hidroksiaçıl-CoA dehidrogenaz (LCHAD) eksikliği	↑ Hidroksipalmitoil (C16-OH) karnitin ↑ Hidroksiheksadesenol (C16:1-OH) karnitin
Trifonksiyonel protein (TFP) eksikliği	↑ Hidroksisteril (C18-OH) karnitin ↑ Hidroksioleil (C18:1-OH) karnitin
Karnitin palmitoil transferaz (CPT II) eksikliği Karnitin-açıkarnitin translokaz (CACT) eksikliği	↑ Palmitoil (C16) karnitin ↑ Steril (C18) karnitin ↑ Oleil (C18:1) karnitin
Karnitin palmitoiltransferaz I (CPT I) eksikliği	↑ Serbest (C0) karnitin
Multipl açıl-CoA dehidrogenaz eksikliği (glutarik asidüri tip II)	↑ Multipl non-hidroksile açıkarnitinler

Tablo 9.33 • Fenilalanin Hidroksilaz Eksikliğine Bağlı Hiperfenilalaninemielerin Başlangıç Kan Fenilalanin Düzeylerine Göre Sınıflandırılması^{14,15}

Fenotip	Kan Fenilalanin Düzeyi μmol/L (mg/dl)
Klasik fenilketonüri	>1200 (>20)
Orta derecede fenilketonüri	900-1200 (15-20)
Hafif fenilketonüri	600-900 (10-15)
Hafif hiperfenilalaninemi	<600 (<10)

Tablo 9.34 • Fenilalanin Hidroksilaz Eksikliğine Bağlı Hiperfenilalaninemielerin Günlük Fenilalanin Toleranslarına Göre Sınıflandırılması^{14,15}

Fenotip	Fenilalanin toleransı
Klasik fenilketonüri	<20 mg/kg/gün (250-300 mg/gün)
Orta derecede fenilketonüri	20-25 mg/kg/gün (350-400 mg/gün)
Hafif fenilketonüri	25-50 mg/kg/gün (400-600 mg/gün)
Hafif hiperfenilalaninemi	Diyet uygulaması yok

1/10,000 dir, Avrupa'nın bazı bölgelerinde sıklık daha yüksektir. Türkiye'de akraba evliliğinin yüksek oranda olması nedeni ile fenilketonüriye 1/4,000 sıklıkta rastlanmakta, Kuzey İrlanda'da da sık görülmektedir. Finlandiya, fenilketonüri sıklığının en düşük olduğu ülkedir (1/100,000). Amerika'da görülme sıklığı 1/15,000'dir. Latin Amerika'da 1/25,000 – 1/50,000 sıklıkta olup, Güney Latin Amerika ülkelerinde sıklık diğer bölgelere göre yüksektir. Çin'de görülme sıklığı 1/15,000'den 1/100,500'e kadar değişir, Fenilketonüri görülme sıklığı Tayland'da 1/200,000'den düşük, Japonya'da 1/70,000'dir. Afrika'da sıklık düşük görünmekte, İspanya'da ise hafif HFA oranı yüksek olarak bildirilmektedir.^{2,3,5,16}

Genetiği

Fenilalanin hidroksilazı kodlayan gen 12. kromozomun uzun kolunda yerleşiktir (q22–q24.1). Fenilalanin hidroksilaz geninde bugüne kadar 500'ü aşkın mutasyon tanımlanmıştır.

Veritabanında kayıtlı 564 mutasyondan yaklaşık 200'ü ve ilgili rezidüel enzim aktiviteleri konusunda ayrıntılı bilgi vardır. 564 mutasyonun %60.5'u missense, %13.5'u delesyon, %11'i splice site, %5'i nonsense mutasyon, %1.8'i de insersiyondur.^{2,3,7,17}

Fenilketonüri 44 vakada mutasyon incelemesi yapıldığında allellerin %42'sinde mutasyon saptanabilmiş, IVS10nt546 mutasyonunun tüm mutasyonların %75.7'sini oluşturduğu görülmüştür. Bu çalışmada IVSnt546 ve R261Q için allelik frekanslar sırasıyla %32 ve %6.8 olarak saptanmıştır.^{18,19}

Klinik Semptom ve Bulguları

Tedavi edilmeyen ya da iyi tedavi edilemeyen fenilketonüri hastalarda en çarpıcı klinik bulgu, mental geriliktir (IQ sıklıkla 50 ve altındadır). Fenilketonüri bebekler doğumda normaldir, erken aylarda da normal görünür. Bu sinisi ilerleyiş sonrası nörolojik bulgular, kas tonusu değişiklikleri, büyümede yavaşlama, baş çevresinin küçük oluşu ve gelişim basamaklarını yakalayamama dikkat çeker.

Elektroensefalogram (EEG) anormallikleri ve nöbetler de sıklıkla tabloya eşlik eder. Diğer fizik muayene bulguları arasında; melanin yapımındaki azalmaya bağlı olarak saç, deri ve iriste hipopigmentasyon sayılabilir. Fare idrarı (küf) kokusu (fenilasetik asit) ve egzema tarzı deri lezyonları dikkat çeker. Otistik davranış, tremor ve spastisite de sık görülür. Tedavi edilmemiş hastalarda yürüme bozuklukları ve Parkinsonian özellikler sıklıkla gözlenir.^{2,3,5,20}

Reaksiyon zamanları uzamıştır ve eş zamanlı kan fenilalanin düzeyleri ile ilişkilidir. Davranış bozuklukları ve psikiyatrik belirtiler de görülebilir. Erken yaşlarda kan fenilalanin düzeylerinin kontrolünün iyi olmayışı anksiyete, hiperaktivite ve sosyal çekingenlik ile sonuçlanır. Uygun ve erken tedavi alanlarda da kendine güvenin azalması ve depresyon görülebilir. Günümüzde tarama programlarının yaygınlaşması sonucu bu klasik tablolar görülmemektedir.^{2,3,5,20}

Tetrahidrobiopterin eksikliği olup da tedavi edilmeyen hastalarda 4 aylık olduklarında semptomlar belirmeye başlar. Semptom ve bulguları arasında ilerleyici nörolojik deteriorasyon, mikrosefali, nöbetler, tonus değişiklikleri, okülojirik krizler, yutma güçlüğü, hipersalivasyon, hipertermi ve egzema sayılabilir. Kan fenilalanin düzeyleri klasik fenilketonüride belirlendiği şekilde normal sınırlar içerisinde tutulsa da bu semptom ve bulgular ortaya çıkabilir.^{2,3,5,8,20}

Laboratuvar Bulguları

Demir-3-klorür (FeCl₃) testi yenidoğan dönemi dışında fenilketonüriyi ayırt edebilmek için her motor ve mental retarde hastada uygulanması gereken basit bir testtir. Hastanın idrar örneğine demir-3-klorür damlatıldığında yeşil renk oluşması ve örnek oda ısısında bir süre bekletildiğinde yeşil rengin kaybolması hastanın idrarında fenilpirüvik asit bulunduğuna işaret eder.^{2,5,21}

Fenilketonüri kesin tanısı için konvansiyonel yöntemlerle (fluorometrik, enzimatik, iyon exchange kromatografisi, yüksek basınçlı sıvı kromatografisi) kullanılarak kanda fenilalanin artışı gösterilmelidir.^{2,5,21}

Hiperfenilalaninemi vakalarda sık görülen mutasyonlar araştırılabilir. Elde olunan moleküler bilgiler izleyen gebeliklerde prenatal amaçlı olarak da kullanılabilir.^{2,5,21}

Fenilketonüri çocuk ve erişkinlerin beyin manyetik rezonans görüntülemelerinde (MRI) serebral beyaz cevher anormalliklerine sıklıkla rastlanır. Intramiyelin ödeme bağlı olup daha çok periventriküler beyaz cevherdedir. Hafif etkilenmelerde oksipital lobta lezyonlar varken daha ciddi etkilenmelerde frontal loba doğru ilerle-

Tablo 9.39 • Tetrahidrobiopterin Sentez ya da Rejenerasyon Bozukluklarında İdrar Pterinleri

	GTPCH Eksikliği	PTPS Eksikliği	DHPR Eksikliği	PCD Eksikliği
Neopterin	↓	↑	n	↑
Biopterin	↓	↓	n-↑	n-↑
Primapterin				↑

GTPCH: Guanozin trifosfat siklohidrolaz, PTPS: 6-pürivoyl tetrahidropterin sentaz, DHPR: Dihidropteridin redüktaz, PCD: Pterin-4a-karbinolamin dehidrataz, n: normal.

aktivitesinde azalma saptandığında BOS'da biyojemik amin, pterin ve folat düzeyleri ölçülmelidir. İlgili enzimlere yönelik moleküler genetik çalışmalar yapılabilir.^{17,20,36}

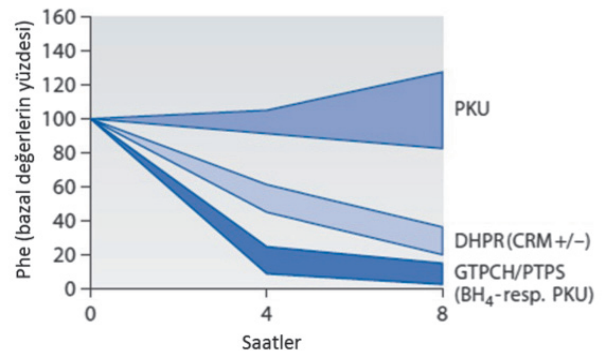
Guanozin trifosfat siklohidrolaz, PTPS, SR ve DHPR enzim aktiviteleri deri fibroblast kültürlerinde ölçülebilir. GTPCH aktivitesi ölçümü için fibroblastlar ölçümden 24 saat öncesinden başlayarak sitokinler ile stimüle edilmelidir.^{17,20,36}

Tetrahidrobiopterin yükleme sonrası kan fenilalanin konsantrasyonundaki azalma, eksikliğin tipine göre değişir. GTPCH, PCD ve PTPS eksikliği olan hastalarda yükleme sonrası 4-8 saat içerisinde kan fenilalanin düzeyleri normale iner. DHPR eksikliğine bağlı BH₄ eksikliğinde düşüş orta derecededir (başlangıç düzeylerin %51'i) (Şekil 9.20).^{17,20,36}

Tetrahidrobiopterin eksikliklerinde santral sinir sisteminde nörotransmitter sentezi de etkilendiğinden beyin omurilik sıvısında (BOS) nörotransmitter yıkım ürünlerinin ölçümü BH₄ tipleri arasında ayırım yapılmasına (ağır, hafif) yardımcıdır. Örneğin beyin-omurilik sıvısında çok düşük 5-hidroksiindol asetik asit ve homovanillik asit düzeyleri bulunması ağır eksikliğe işaret eder (Tablo 9.40).^{17,20,36}

Tedavi

Tetrahidrobiopterin sentez ya da rejenerasyon bozukluğu bulunan hastalarda santral sinir sisteminde nörotransmitter sentezi yapılamadığından diyet yanısıra nöro-



Şekil 9.20 • Hiperfenilalaninemili hastalarda tipik tetrahidrobiopterin yükleme (20 mg/kg) sonuçları.

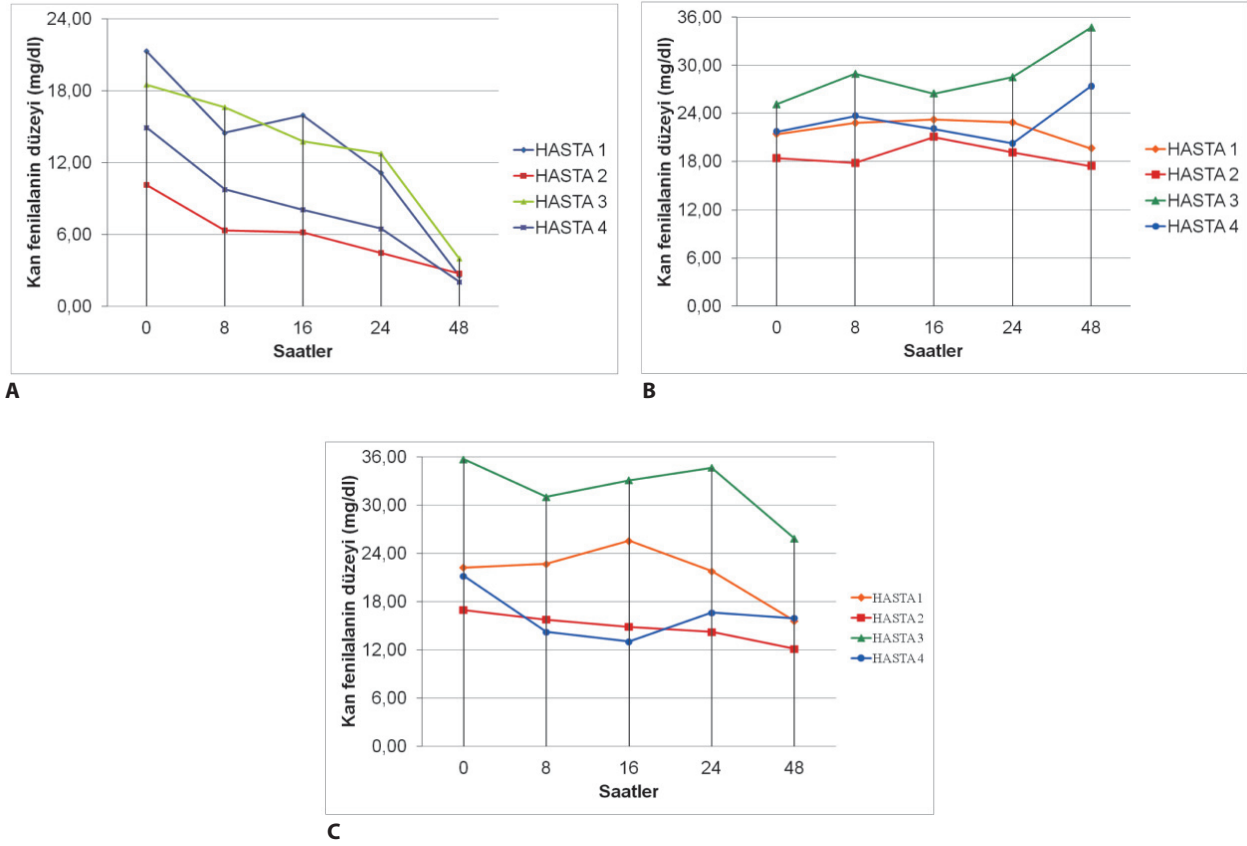
ransmitter öncüllerinin de verilmesi gereklidir. Bu nedenle tedavide hedef, kan fenilalanin düzeylerini normal sınırlar içinde (120-360 µmol/L) tutarken, ekzojen destekle nörotransmitter eksikliğinin giderilmesidir. Hastalara BH₄, L-Dopa ve 5-hidroksi triptofan (5-HTP) verilir. L-Dopa ve 5-HTP'nun yıkımını azaltmak için karbidopa ve L-deprenyl tedavide eklenebilir. Tedavinin etkinliğini monitorize edebilmek için BOS da homovanillik asit ve 5-hidroksiindolasetik asit ölçümleri yararlıdır.^{1,23,36}

Tetrahidrobiopterin eksikliği olan çocuklarda fenilalanin toleransı klasik fenilketonürlü çocuklarınkinden

Tablo 9.40 • Tetrahidrobiopterin Sentez ve Rejenerasyon Bozukluklarında Beyin-Omurilik Sıvısı Bulguları

	Phe (K)	Neo (K, İ)	Bio (K, İ)	Pri (K, İ)	Neo (BOS)	Bio (BOS)	5HIAA (BOS)	HVA (BOS)	5MTHF (BOS)	DHPR (K)
GTPCH Otozomal dominant	n	n	n	n	↓	↓	n, ↓	↓	n	n
GTPCH Otozomal Resesif	↑	↓	↓	n	↓	↓	↓	↓	n	n
PTPS	↑	↑	↓	n	↑	↓	↓	↓	n	n
SR	n	n	n	n	n	↑*	↓	↓	n	n
PCD	↑	↑	n, ↓	↑	n	n	n	n	n	n
DHPR	↑	n	↑	n	n	↑	↓	↓	n, ↓	↓

GTPCH: Guanozin trifosfat siklohidrolaz, PTPS: 6-pürivoyl tetrahidropterin sentaz, SR: Sepiapterin redüktaz, PCD: Pterin-4a-karbinolamin dehidrataz, DHPR: Dihidropteridin redüktaz, Phe: Fenilalanin, Neo: Neopterin, Bio: Biopterin, Pri: Primapterin, 5HIAA: 5-hidroksiindol asetik asit, HVA: Homovanillik asit, 5MTHF: 5-metilen tetrahidro folat, K: Kan, İ: İdrar, BOS: Beyin-omurilik sıvısı, n: Normal



Şekil 9.22 • Kırk sekiz saatlik tetrahidrobiopterin yükleme testi sonrası hiperfenilalaninemili bazı hastalardaki kan fenilalanin düzeylerindeki değişimler. **A:** Yanıtlı hastalar, **B:** Yanıtsız hastalar, **C:** Kısmi yanıtlı hastalar.

ğün hiperfenilalaninemisinin tipine göre (hafif, orta, ağır) başlangıç fenilalanin düzeylerine ulaşılmalıdır. Kan fenilalanin düzeylerini istenilen test uygulanabilecek düzeylere getirebilmek için ya hastanın diyeti serbestleştirilir ya da diyetine toz şeklinde fenilalanin eklenir. Negatif yanıtılık durumunda eski kısıtlı diyetle dönüşün zor olabileceği gözönüne alınarak merkezimizde toz fenilalanin katma yöntemi benimsenmektedir (Şekil 9.21).²¹

Kırk sekiz saatlik tetrahidrobiopterin yükleme testi sonrası hiperfenilalaninemili bazı hastalardaki kan fenilalanin düzeylerindeki değişimler Şekil 9.22'de verilmiştir.

Hiperfenilalaninemili hastalarda bazı mutasyonların yanıtılığa işaret edebileceği üzerinde durulmaktadır.³⁹⁻⁴¹ Bu şekilde bir veri tabanı oluşturulmuştur (BIOPKUdb, <http://biopku.org/home/biopku.asp>).

Bir çalışmada p.L48S/L48S and p.Y414C/p.Y414C homozigot moleküler temeline sahip hastaların BH₄ yükleme her zaman iyi yanıt verdiği bulunmuştur. Bir allelinde L48S mutasyonu bulunan hastalar da BH₄ yükleme sıklıkla iyi yanıt vermiştir.⁴²

Merkezimizde BH₄ yükleme yapılan 28 hastanın 55 allelinde mutasyonlar belirlenmiştir. Üçü splicing, 17'si missense, biri nonsense ve 2'si de delesyon olmak üzere

dört tip mutasyon saptanmıştır. Üç hastada BH₄ yükleme iyi yanıt verdikleri bilinen p.L48S, IVS10-7C>A, ve p.A104D mutasyonları homozigot şekilde bulunuyordu. Ancak p.A104D mutasyonu bulunan hastada BH₄ tedavisi seyrinde kan fenilalanin düzeyleri kontrol altında tutulamadığı için tedaviye son verilmek zorunda kalınmıştır.⁴³

Altta yatan mutasyonun bilinmesi durumunda BH₄ yükleme testi ile birlikte yanıtılık konusunda daha sağlıklı karar verilebileceği düşünülmektedir.

Tetrahidrobiopterin, yanıtılı bayanların gebeliklerinin izleminde de kullanılmaya başlanmıştır.⁴⁴

Kaynaklar

1. Coşkun T. Fenilalanin. Amino Asit Metabolizması ve Bozuklukları. Ankara: Alp Ofset Matbaacılık Makina Sanayi ve Ticaret Ltd. Şti., 2003:182-236.
2. Cleary MA. Phenylketonuria. J Paediatr Child Health 2015; 25: 108-112.
3. MacDonald A. Phenylketonuria. Brenner's Encyclopedia of Genetics Vol. 5 (2nd ed), 2013: 300-303.
4. Marsden DL, Rohr FC, Kostas KC. Nutritional management of phenylketonuria. Encyclopedia of Human Nutrition Vol. 3, 2013: 11-15 (<http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-375083-9.00156-2>).

asit analizinde yoğun homogentisik asit artışı ile tanı doğrulanır. Serum tirozin düzeyi normaldir. Enzim sadece karaciğer ve böbrekte eksprese edilir. Moleküler genetik analiz yapılabilir.^{1,2,5,6,8}

Artrit tedavisi semptomatiktir. Nitisinon tedavisi, homogentisik asidi düşürmede etkilidir. Nitisinon, 4-HPDD enzimini inhıbe ederek homogentisik asit oluşumunu engellemektedir. Nitisinon en çok tirozinemi tip I hastalarında etkili bulunmuştur. Nitisinon [NTBC veya '2-(2-nitro-4-trifluoromethylbenzoyl)-1,3-cyclohexanedione'] tedavisi ile birlikte, fenilalanin ve tirozinden kısıtlı diyet faydalı olabilir ancak uzun dönem çalışmalara gereksinim vardır. İndirgeyici bir ajan olarak yüksek doz vitamin C tedavisi (1 gr/gün) yararlı bulunmuştur. Vitamin C, homogentisik asidin, benzokininon asetik asite oksidasyonunu engeller.^{1,2,5,6,8}

Albinizm

Albinizm, melanin sentezi ve dağılımındaki bozukluklar nedeniyle ortaya çıkar. Melanin, normal koşullarda melanositlerde tirozinden sentezlenir. Tirozinaz enzimi, melanin sentezinde önemli bir enzimdir. Eksikliğinde melanin sentezi bozulur ve albinizm görülür. Tüm tiplerinin birlikte görülme sıklığı 1/17.000'dir. Pigmentasyon bozukluğunun deri, göz ve saçlardaki yaygınlığına göre okülökütanöz (jeneralize albinizm), oküler ve parsiyel albinizm tipleri bulunmaktadır. Değişik tiplerinin farklı genetik geçişleri vardır. Hastalarda, etkilenen yerlere bağlı olmak üzere depigmente ya da hipopigmente alanlar, nistagmus, strabismus, fotofobi, görme keskinliğinde azalma, myopi, astigmatizm, körlük, anormal baş postürü, güneş ışığına duyarlılık, cilt kanseri sıklığında artma ve ototoksik ilaçlara karşı duyarlılık olabilir. Prader Willi sendromu ile Angelman sendromunda albinizm görülebilir. Chediak-Higashi, Hermanski-Pudlak ve Wardenburg sendromları diğer klinik bulguları yanında albinizm görülen bazı sendromlardır. Kesin tedavisi yoktur. Albinizimli hastaların derileri güneş ışınlarından

korunmalıdır. Koruma faktörü 30'un üzerinde olan koruyucu kremlerden yararlanılmalıdır. Görme keskinliği uygun gözlüklerle düzeltilmelidir.^{1,2,5,6}

Diğer tirozin metabolizma bozukluğu tirozin hidroksilaz eksikliğidir.

METİYONİN METABOLİZMASI BOZUKLUKLARI

Esansiyel bir amino asittir. Metiyonin katabolizmasında metil vericisi S-adenozil metiyonin oluşur (Şekil 9.24).

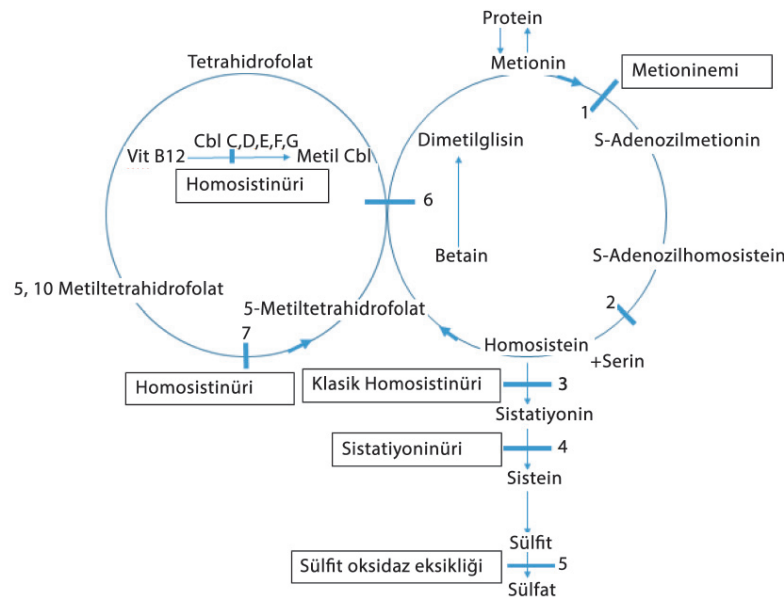
Homosistinüri (Homisistinemi)

Normalde metiyonin ara yıkım ürünü homosisteinin çoğu tekrar metiyonine dönüşür. Bu dönüşüm kofaktörü folik asit metaboliti (5-metil tetrahidrofolat) ve vitamin B₁₂ metaboliti (metilkobalamin) olan metiyonin sentaz tarafından gerçekleştirilir. Homosisteinin (ve dimeri olan homosistin) sadece %20-30'u plazmada serbest olarak bulunmaktayken, çoğunluğu karışık disülfid bağlı şekilde proteinlere bağlıdır. Homosistinüri üç tipi vardır.¹⁹⁻¹³

Klasik Homosistinüri (sistatyon β-sentaz (CBS) eksikliğine bağlı homosistinüri)

En sık görülen metiyonin metabolizması bozukluğudur. Hastaların %40-50'si yüksek doz vitamin B₆'ya yanıt verir. Vitamine yanıt veren şekilde klinik bulgular, vermeyene göre daha hafiftir ve bu hastalarda kısmi enzim aktivitesi vardır. Göz, iskelet sistemi, santral sinir sistemi ve vasküler sistem etkilenir.⁹⁻¹³

Hastalıklı bebekler doğumda normaldir. Süt çocukluğu döneminde klinik bulgular özgül olmayıp, büyüme ve gelişme geriliği görülebilir. Tanı genellikle üç yaşından sonra özellikle lens subluksasyonu oluştuktan sonra konulur. Lens subluksasyonu ciddi myopi, görme keskinliğinin azalması, görme bulanıklığı, iridodonesis'e



Şekil 9.24 • Sülfürlü amino asitlerin metabolizması.⁹ Enzimler: (1) metiyonin adenoil transferaz (MAT I/III), (2) adenoilhomosistein hidrolaz, (3) sistatyon β-sentaz, (4) sistatyonaz, (5) sülfid oksidaz, (6) betain homosistein metiltransferaz veya metiyonin sentaz, (7) metilen tetrahidrofolat redüktaz (MTHFR).

Tablo 9.42 • Plazma Kantitatif Amino Asit Analizinde Dalı Zincirli Amino Asitler İçin Referans ve Patolojik Değerler (μmol/L).³²

	Lösin	İzolösin	Valin	Alloizolösin	BCKD Kompleks Aktivitesi (%)
<i>Sağlıklı</i>					
Yenidoğan	48-180	23-102	86-230	0	Normal
Çocuk	59-180	30-105	64-320	0	Normal
Erişkin	61-162	30-108	99-286	0	Normal
<i>MSUD</i>					
Klasik	10800*	4800*	7500*	≥5-970	0-2
Ara form (hafif)**	2000*	1000*	1000*	2-220	3-30
Aralıklı**	4000*	1000*	1000*	2-220	3-30
Tiyamine yanıtı	5000*	1000*	1000*	Var	2-40

*Ölçülebilen en yüksek değerler.

**Değerler sadece akut ketoasidoz ataklarında anormal saptanabilir.

urine disease; MSUD) neden olur. E1α, E1β, E2 ve E3 bozukluklarından kaynaklanan klinik durumlar sırasıyla MSUD tip IA, tip IB, tip 2 ve tip 3 olarak adlandırılır. Yine sırası ile bu proteinleri kodlayan genler BCKDHA, BCKDHB, DBT, DLD'dir ve biallelik patojenik mutasyonları sonucunda MSUD hastalığı ortaya çıkar. Klinik bulguların şiddeti, herhangi bir tiple korelasyon göstermediği için bu sınıflandırma çok kullanışlı değildir. Klinik bulgulara ve tiyamin tedavisine yanıtı dayanarak yapılan ve asıl tercih edilen sınıflandırmaya göre ise, MSUD hastalığının beş fenotipi bulunmaktadır: Klasik, intermediate (ara), intermittan (aralıklı), tiyamine yanıtı MSUD ve E3 (lipoamid dehidrogenaz) eksikliği.

Klasik MSUD

MSUD'nin en ağır klinik bulguları olan şeklidir. Doğumda normal olan etkilenmiş bebeklerde hayatın ilk haftasında beslenme bozukluğu ve kusma gelişir, bunun ardından birkaç gün içinde letarji ve koma görülebilir. Fizik muayenede şiddetli opistotonusun eşlik ettiği hipertonsite ve kas rijiditesi bulunur. Hasta bebeklerin çoğunda ekstremitelerde tekrarlayıcı hareketler (yumruklama ve bisiklet sürme) şeklinde nöbetler görülür. Nörolojik bulgular sıklıkla sepsis ve menenjit bulguları ile karıştırılır, serebral ödem eşlik edebilir. Hipoglisemi sık görülür ve çoğu hipoglisemik durumun aksine, kan glukoz düzeyinin düzeltilmesi klinik durumda iyileşme sağlamaz. Hipoglisemi ve eşlik edebilecek hafif-orta metabolik asidoz dışında, rutin laboratuvar bulguları genellikle normaldir. Hayatın ilk haftalarında ya da aylarında tedavi edilmeyen hastalar sıklıkla kaybedilir.

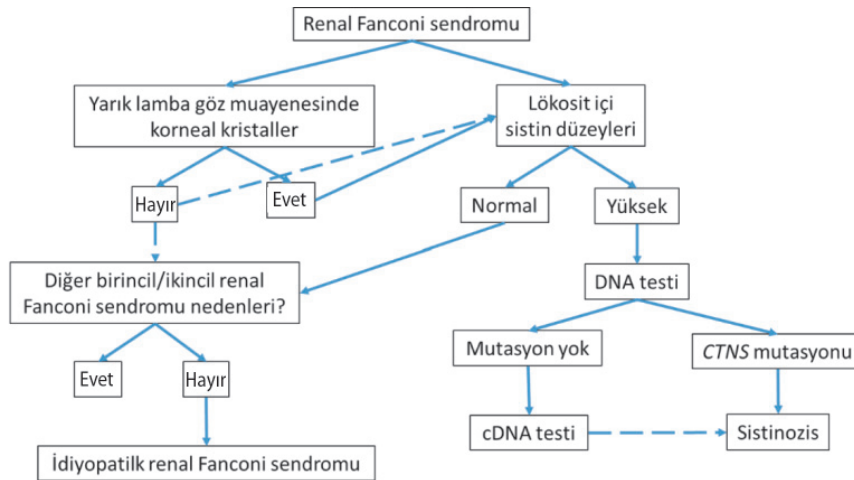
Tanıdan idrar, ter ve diğer vücut sıvılarında duyulan özgün akçaağaç kokusuyla (bizim kültürümüzde çemen kokusuna daha çok benzer) şüphelenilir. Tanı plazma amino asit analizinde lösin, izolösin, valin düzeylerinin çarpıcı yüksekliği ve normalde kanda bulunmayan bir izolösin stereoizomeri olan "alloizolösin" in saptanması ile doğrulanır (Tablo 9.42). Lösin düzeyleri genellikle diğer üç amino asidinkinden daha yüksektir. İdrarda ise yüksek düzeyler lösin, izolösin ve valin ve bunların ilgili ketoasitleri bulunur. Bu ketoasitler, idrara birkaç damla 2,4-dinitrofenilhidrazin reaktifi (0.1N HCl içinde %0.1)

eklenmesiyle kalitatif olarak tespit edilebilir; pozitif testte sarı bir 2,4-dinitrofenilhidrazon çökeltisi oluşur. Akut dönemde yapılacak beyin görüntülemesinde, serebellum, dorsal beyin kökü, dorsal beyin sapı ve internal kapsülde belirgin olmak üzere beyin ödem saptanabilir. Bu sitotoksik ödem izlemde yerini hipomiyelinizasyon ve serebral atrofiye bırakabilir. Lökositlerde ve fibroblast kültürlerinde enzim aktivitesi ölçülebilir, ancak rutin pratikte kullanılmamaktadır.

Akut durumun tedavisi, hidrasyonu ve dalı-zincirli amino asitleri ve metabolitlerinin dokulardan ve vücut sıvılarından hızla uzaklaştırılmasını amaçlar (Tablo 9.43). Bu bileşenlerin renal klirensi kötü olduğu için tek başına hidrasyon hızlı bir iyileşme sağlamayabilir. Periton diyalizi ya da tercihen hemodiyaliz, durumu kritik süt çocuklarında en etkili tedavi şeklidir ve bir an önce başlanmalıdır; genellikle tedavi başladıktan sonraki 24 saat içinde plazma lösin, izolösin ve valin düzeylerinde önemli azalmalar görülür. Hastanın katabolik durumunu geri çevirmek için mümkün olan en kısa zamanda intravenöz veya oral yoldan yeterli miktarda kalori ve besin maddesi sağlanmalıdır. Serebral ödem mevcutsa, mannitol, diüretikler (örn. furosemid) ya da hipertonic NaCl solüsyonuyla ile tedavi edilmesi gerekebilir.

Akut durumun iyileşmesinden sonraki tedavi, dalı-zincir amino asitleri düşük oranda içeren diyet gerektirir (Tablo 9.44). Lösin, izolösin ve valin içermeyen yapay ticari mamalar (tıbbi besin) vardır. Bu amino asitler endojen olarak sentezlenemediği için, diyetle az miktarlarda eklenmeleri gerekir, eklenecek miktar sık plazma amino asit analizleri yapılarak dikkatle titre edilmelidir. Plazma izolösin konsantrasyonu çok düşük olan etkilenmiş süt çocuklarında akrodermatitis enteropatikaya benzeyen bir tablo görülür (akrodermatitis dismetabolika), diyetle izolösin eklenmesi, hızlı ve tam bir iyileşme sağlar. MSUD'li hastalar yaşamlarının geri kalan kısmı boyunca bu diyeti yapmalıdır. Bir grup klasik MSUD'li hastada umut verici sonuçları olan karaciğer nakli gerçekleştirilmiştir. Bu çocuklar normal diyeti tolere edebilmiştir.

Etkilenmiş çocukların uzun-dönem prognozu tam olarak bilinmemektedir. Çocukluk çağında geçirilen enfeksiyonlar ya da cerrahi işlemler gibi stresli durumlar-



Şekil 9.28 • Küçük çocuklarda sendromik bulguları olmayan renal Fanconi sendromuna tanısal yaklaşım.

ve tedavi edilemezse gözün ön kamarasında kronik enflamatuvar değişikliklere yol açabilir.⁴³

Geçtiğimiz son 30 yılda uygulanan böbrek nakli ve sisteamin tedavileri ile hastaların yaşam süreleri uzamıştır. Aynı zamanda diğer dokularda sistin birikmesine bağlı gelişen uzun dönem komplikasyonları da görülmeye başlanmıştır. Bunlar retina dejenerasyonu, hipotiroidizm, diyabet, miyopati, nörolojik yıkım ve karaciğer tutulumudur. Çoğu geç komplikasyonlar sisteamin tedavisi ile önlenilmekte ya da gerilemektedir. Doğum yapan ve sağlıklı bebek dünyaya getiren az sayıda kadın olgu bildirilmiştir, ancak erkeklerin hemen tümü infertil-dir.

Daha hafif seyirli olan “juvenil/intermediate” şeklinde ise, hastalar daha hafif böbrek bulguları ile sıklıkla çocukluk ve ergenlik döneminde tanı alırlar. Sadece göz bulgularının görüldüğü, sıklıkla erişkinlerde saptanan “oküler” ya da “nefropatik olmayan” sistinozis de diğer bir klinik şekildir. Hastalığın gidişi aile bireyleri arasında benzerlik göstermektedir.

Kuzey Avrupa’da sistinozisli hastaların %75’inde CTNS geninin kodlayan ilk 9 ekzonunu ve 10. ekzonun bir kısmını da içine 57-kb uzunluğunda bir delesyon homozigot saptanmaktadır. Bu delesyon, hastalığıdaki rolleri iyi bilinmeyen CARKL ve TRPV1 genlerini de kapsamaktadır. Ülkemizden bildirilen geniş bir hasta serisinde ise bu delesyona rastlanmamıştır.⁴⁴ Küçük delesyonlar, anlamsız mutasyonlar, promotor bölge mutasyonları, vbCTNS gen değişiklikleri bildirilmiştir. İnfantil sistinozis sıklıkla daha ağır mutasyonlar sonucu oluşmaktadır.

Sistinozis tanısı renal Fanconi sendromu olan tüm çocuklarda dışlanmalıdır. Sıklıkla yarık lamba ile göz

muayenesi ve lökosit içi sistin ölçümü birlikte yapılır. Küçük çocuklarda korneal kristallerin görülmemesi tanıyı dışlamaz. Sistinozis tanısı lökosit içi sistin düzeylerinin HPLC ya da ardışık kütle spektrometrisi ile ölçülmesi ve artmış (>2 nmol sistin/mg protein) olduğunun gösterilmesi ile konur. Her anormal sonucun mutlaka CTNS geni moleküler analizi ile doğrulanması gereklidir (Şekil 9.28). Hastalarda lökosit için sistin düzeyleri normalden 100 kat artmış iken, heterozigot taşıyıcılarda sadece hafif yükseklikler görülür (Tablo 9.46).

Oral sisteamin (Cystagon®) tedavisi lizozomlardaki sistin düzeyini düşürmede oldukça etkilidir. Önerilen doz 1.3-1.9 gr/m²/gün 4 bölünmüş dozda uygulanmasıdır. Tedaviye tanı konulur konmaz başlanmalı ve ömür boyu devam edilmelidir. Tedavi monitorizasyonu için alınan kan örnekleri son ilaç dozundan 6 saat sonra, diğer dozdan hemen önce alınmalıdır. Yan etkileri gastrointestinal huzursuzluk, terde ve dışkıda kokudur. Proton pompa inhibitörlerinin kullanılması ile mide yakınmaları azaltılabilir. Kötü koku, özellikle ergenlerde tedavide uyumsuzluğa neden olmaktadır. Tedavi altında düzenli ölçümler yapılarak, lökosit içi sistin düzeyleri hedef aralıklarda tutulmaya çalışılmalıdır (Tablo 9.46). Korneal sistin kristalleri ağızdan tedaviye yanıt vermedikleri için topikal göz damlası şeklinde sisteamin uygulanması gerekir.

Uygun sıvı ve elektrolit (sodyum, potasyum, fosfat, bikarbonat) yerine koyma tedavileri, yeterli beslenme ve riketsin önlenmesi (1,25-dihidrokokaleksiferol tedavisi) diğer önemli semptomatik tedavi yaklaşımlarıdır. Hastalar bol miktarda sıvı tüketmeli ve aşırı sıcak ortamlarda uzun süre bulunmamalıdır. Bebek ve küçük

Tablo 9.46 • Lökosit İçi Sistin Düzeyleri için Referans ve Patolojik Değerler

Sistin (PMN)	Normal	<0.1-0.2 nmol sistin/mg protein
	Heterozigotlar	0.09-0.65 nmol sistin/mg protein
	Tanıda hastalar	>2 nmol sistin/mg protein
	Sistemin tedavisi altında hastalar	<0.5 nmol sistin/mg protein

PMN: polimorfonükleer lökosit.

fibroblast kültüründe enzim aktivitesi ölçülebilir. Saptanan hastalarda P5-C sentaz enzim aktivitesi saptanamayacak kadar düşük bulunmuştur. ALDH18A1 geninde mutasyon analizi yapılarak tanı doğrulanmalıdır.^{91,95,98,100,101}

Tedavisinde eksikliği saptanan sitrüllin, arjinin, ornitin ve prolin ağızdan verilir. Arjinin ve ornitin ile hiperamonemi düzelir.⁹⁸

Prolidaz Eksikliği

Prolidaz kollajen metabolizmasında önemli rol oynayan bir dipeptidazdır. Prolidaz, iminodi- ve iminotripeptidlerin C-terminal ucundan prolin ve hidroksiprolinin ayrılmasını sağlamaktadır. Özellikle glisin-prolin üzerinde etki gösterirken, alanin-prolin, metiyonin-prolin, fenilalanin-prolin, lösin-prolin ve valin-prolinin hidrolizi üzerinde de etkisi vardır. Prolin yerine hidroksiprolin de olabilir. Böylelikle gerek diyetten alınan ve gerekse endojen bulunan kollajen gibi proteinlerin son basamağında imino asitlerin (prolin ve hidroksiprolin) metabolizmasında rol oynar ve prolidaz enziminin etkisi ile prolin ve hidroksiprolin tekrar protein sentezi için kullanılabilir duruma gelir. Prolidaz enzim eksikliğinde prolin ve hidroksiprolin iminodipeptidler halinde idrarla yoğun olarak atılır ve kollajen gibi proteinlerin sentezi için gerekli prolin ve hidroksiprolin eksikliği gelişir. Bu nedenle kollajen metabolizmasında çok önemli rolü vardır.^{91,92,95,105,106}

Prolidazın intraselüler dipeptidaz aktivitesinin yanında kimyasal ajanların ve peptisitlerin detoksifikasyonunda da önemli rolü olduğu bilinmektedir. Son yıllarda özellikle tümöral hücrelerde prolidaz aktivitesinin yüksek olduğu gösterilmiş ve prolidaz ile tümör dokusunda aktive olan kanser ilaçları gündeme gelmiştir. Böylelikle ilaçların yoğun prolidaz aktivitesinin olduğu tümör dokusunda etkisini göstermesi amaçlanmıştır.¹⁰⁵

Prolidaz eksikliği, prolidaz (peptidaz D) enzimini kodlayan ve 19q12-p13.2 kromozom bölgesinde bölgesinde yerleşmiş olan PEPD genindeki mutasyonlar sonucu ortaya çıkan otozomal resesif, milyonda 1-2 sıklıkta görülen oldukça nadir bir hastalıktır. İlk tanımlandığı 1968 yılından bu yana 80'den fazla hasta bildirilmiştir.^{91,92,95,105,106}

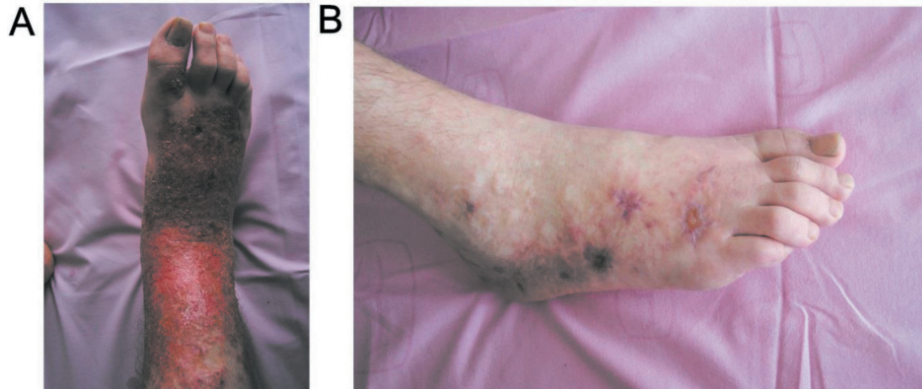
Klinik bulguları oldukça değişkendir. Doğumda dismorfik bulgularla doğumda fark edilebileceği gibi yetiş-

kin yaşlarda tanı alan hastalar da vardır. Özellikle alt ekstremitelerde belirgin olan ve tedaviye yanıt vermeyen değişik derecelerde kronik cilt ülserleri en tipik klinik bulgusudur. Bunun yanında enfeksiyonlara yatkınlık, tekrarlayan otitis media, sinüzit, solunum yolu enfeksiyonları ve değişik derecelerde mental retardasyon görülmektedir. Tedaviye direnç gösteren cilt ülserleri, alt ekstremitelerde ve proksimal bölgelerde, özellikle de ayaklarda belirgindir çok ciddi vakalarda ekstremit amputasyonları gerektirmiştir. Cilt ülserlerine ikincil gelişen enfeksiyonlar önemli bir sorundur ve osteomyelite kadar ilerleyen enfeksiyonlar gelişebilmektedir. Vücudun herhangi bir bölgesinde eritematöz papüler erupsiyonlar, telenjektaziler, kaşıntı, fotosensitivite, impetigo benzeri erupsiyonlar, pruritik ekzamatöz lezyonlar ve nekrotik papüller gibi diğer dermatolojik bulgular da görülebilmektedir.^{91,92,95,105,106}

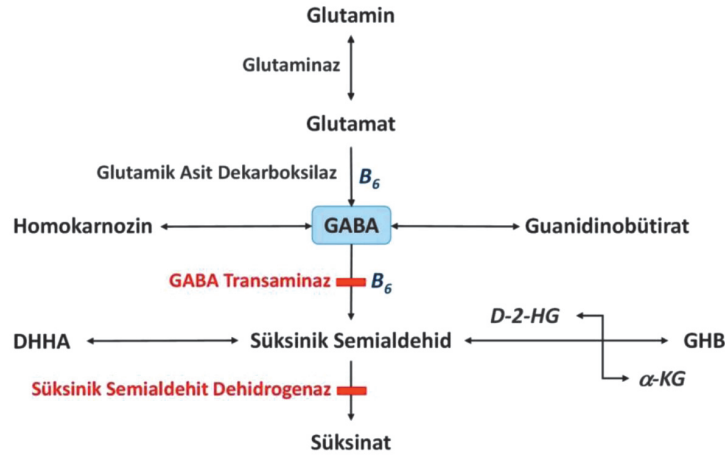
Saç çizgisinin düşüklüğü, fasiyal hirsutizm, basık burun, oküler hipertelorizm, mikrognati, yüksek damak, mandibüler protrüzyon ve ekzoftalmus gibi dismorfik bulgular da oldukça sık görülmektedir. Diğer sık bulgular, splenomegali, hipotoni, iskelet anomalileri ve hiper-gammaglobulinemidir. Prolidaz tanısı almadan önce sistemik lupus eritematozus tanısı ile izlenen hastalar bildirilmiştir. Bu nedenle özellikle genç yaşta saptanan sistemik lupus eritematozus (SLE) hastalarında prolidaz eksikliği yönünden araştırılması önerilmektedir. Dismorfik bulguların varlığı ile çocukluk çağında tanı konulabildiği gibi kronik cilt ülserleri nedeniyle erişkin yaşlarda tanı alan hastalar da bildirilmiştir. Asemptomatik olan hastalar da tanımlanmıştır.^{91,92,105-107}

Tanı özel bir yöntemle idrarda imino dipeptid atılımının gösterilmesi ile konulabilir. Normal idrar amino asit analizinde tanı koydurucu bir bulgu saptanamamaktadır. Prolidaz enzim aktivitesi eritrositlerde, lökositlerde ve kültüre fibroblastlarda kolaylıkla gösterilebilmektedir.^{91,92,105-107}

Özgün ve kesin bir tedavisi yoktur; ancak prolin, prolidaz enziminin kofaktörü olan mangan, kollajen metabolizmasındaki rolü nedeniyle C vitamininin oral kullanımının kısmi olumlu etkileri gösterilmiştir. Cilt ülserlerinin enfeksiyonunda antibiyotik tedavisi gereklidir. Kronik cilt ülserlerinin tedavisinde %5 glisin ve prolin içeren topikal kremlerin uygulanması ile ülserlerde belirlen iyileşmeler gözlenmiştir (Şekil 9.32).^{91,92,105,106} SLE



Şekil 9.32 • Prolidaz enzim eksikliği olan 16 yaşındaki bir hastada %5 glisin ve prolin içeren topikal kremlerin uygulanması ile ülserlerde belirgin iyileşmeler gözlenmiştir. **A:** Tedavi öncesi, **B:** Tedavi sonrası.



Şekil 9.35 • GABA metabolik yolağı ve enzim eksiklikleri. Tanımlanmış enzim eksiklikleri kırmızı çizgilerle belirtilmiştir. GABA: gama-amino bütirik asit, DHHA: 4,5-dihidroksiheksanoik asit; B6: Pridoksal-5-fosfat; D-2-HG: D-2-hidroksi glutarat; α-KG: alfa-ketoglutarik asit, GHB: gama-hidroksi-bütirik asit (4-hidroksibütirik asit).

yeterli olması, kullanıldıklarında geri dönüşümlerinin de hızlı ve yeterli olması gerekir. Glutamat ve GABA için bu dönüşüm hızlı bir şekilde gerçekleştirilir ve hücre içi nörotransmitter havuzunun devamı için süksinata dönüştürülen her bir mol GABA için bir mol glutamat oluşturulur ve glutamat da tekrar GABA'ya dönüştürülür. Bu geri dönüşüm yine Krebs döngüsü üzerinden gerçekleştirilir. Krebs döngüsünün bir ara ürünü olan 2-ketoglutarat transaminasyonla tekrar glutamata dönüştürülür. Glutamat tekrar aynı döngüye girerek, glutamat dehidrogenaz (GAD) enzimi ile GABA'ya dönüştürülür ve kullanılır. Diğer bir geri dönüşüm yolu da GAD yokluğunda gerçekleşir; bu yolak glutamin-glutamat mekiği (döngüsü) olarak bilinmektedir. Glial hücreler tarafından alınan GABA, glutamin sentetaz enzimi ile glutamine dönüştürülür. Glutamin nörona tekrar geri dönerek glutaminaz enzimi ile glutamata dönüştürülür. Böylelikle hücre içi glutamat ve GABA havuzu korunmaya çalışılır. Hücre içi GABA havuzunun devamında kullanılan diğer bir mekanizma da GABA uptake sistemidir. GABA salınımı yapan nöronlar ve sinir terminallerinde GABA transporter 1 adı verilen bir taşıyıcı ile GABA emilimi sağlanır.¹³⁹ Bu yolakta iki hastalık tanımlanmıştır: GABA transaminaz eksikliği ve süksinik semialdehit dehidrogenaz (SSADH) eksikliği. Her iki hastalıkta da GABA metabolik yolağı ciddi şekilde bozulmuştur.¹³⁸⁻¹⁴⁰

GABA Transaminaz Eksikliği

GABA transaminaz eksikliği, 16p13.2 kromozom bölgesinde bulunan ABAT genindeki mutasyonlar sonucu ortaya çıkan otozomal resesif bir hastalıktır. Çok nadir bir hastalıktır. Bugüne kadar ikisi kardeş olmak üzere toplam üç hastada tanımlanmıştır.¹³⁸⁻¹⁴⁰

Yenidoğan konvülsiyonları, infantil miyoklonik konvülsiyonlar, letarji, hipotoni, hiperrefleksi, beslenme zorluğu, belirgin gelişme geriliği, büyüme geriliği ve tiz sesle ağlama ile karakterizedir. Hastalarda beslenme güçlüğü doğumdan itibaren sorun oluşturmuş ve gavaj ile beslenme gereksinimi doğmuştur. Kardeş hastalardan birinde makrocefali saptanmıştır. İlk tanımlanan iki kar-

deş hızlı boy büyümesi bildirilmiştir; ancak son tanımlanan hastada görülmemiştir. Hızlı boy büyümesinin açlıkta büyüme hormonu salgılanmasına bağlı olduğu ileri sürülmüştür. GABA transaminaz eksikliğinde SSS'de biriken GABA'nın büyüme hormonu sekresyonunu arttırmasının ana neden olduğu belirtilmektedir. İki kardeş hasta 12 ve 25 aylık iken kaybedilmiştir. Üçüncü hasta rapor edildiği tarihte 28 aylık iken hayatta olarak bildirilmiştir.¹³⁸⁻¹⁴⁰ Beyin MR incelemesinde BOS içeren alanlarda genişleme görülmüştür. Makrocefali olan hastanın patolojik incelemesinde azalmış myelinizasyonla birlikte spongiform beyaz cevher gösterilmiştir.^{138,139}

BOS amino asit analizinde GABA ve β-alanin düzeylerinin artışının gösterilmesi ile tanı konulabilir. BOS GABA düzeyleri normalden 16-60 kat artmaktadır.¹⁴¹ İzotop dilüsyon enzimatik analizle GABA transaminaz ve β-alanin transaminaz enzimlerinin bire bir aynı olduğu gösterilmiştir. Bu da bu hastalardaki β-alanin amino asitindeki artışın nedeni olarak ileri sürülmüştür.¹³⁸ Homokarnozin enzimatik olarak hızla GABA'ya dönüştürülmektedir; bu nedenle özellikle şüphelenilen hastalarda BOS alındıktan sonra hemen dondurulmalıdır.¹³⁸ Hastalarda GABA transaminaz aktivitesinin azaldığı beyin dokusunda, karaciğerde ve lenfositler gösterilmiştir. Lenfositlerde GABA transaminaz aktivitesi ölçülebilir.¹³⁸⁻¹⁴⁰ BOS'ta GABA ve β-alanin artışının gösterildiği hastalarda tanının doğrulanması için beyin MR spektroskopisi incelemesinde bazal gangliyalarda GABA pikinin artışının gösterilmesi önerilmektedir.¹⁴¹ Biyokimyasal ve MR spektroskopik bulgularla tanı alan hastalarda ABAT geninde mutasyon incelemesi yapılması gereklidir. Amniyosentezde GABA ve β-alanin düzeyinin ölçümü ile prenatal tanı yapılabilmektedir. Koryon villus örneklerinde ve kültüre amniositlerde mutasyon analizi yapılabilir. Tedavisi yoktur.¹³⁸⁻¹⁴⁰

Süksinik Semialdehid Dehidrogenaz (SSADH) Eksikliği

SSADH eksikliği, 6p22.3 kromozom bölgesinde bulunan ALDH5A1 genindeki mutasyonlar sonucu gelişen otozo-

alınan proteinlerden gelen nitrojen içerikli maddelerin %90'ı üreye dönüşerek vücuttan atılır. Protein yıkımı her vücut için sabite yakın olarak idame ettirilirken, sentez olayı birçok hormon, sitokin ve alınan substratlar doğrultusunda ayarlanır. Protein alımına göre üre yapım miktarının ayarlanma süreci birkaç günü almaktadır.³

İskelet kası ve bağırsak mukozası amonyak üretiminde en önemli yere sahiptir. Burada yıkıma uğrayan proteinlerden ortaya çıkan amino asitler, yeni protein sentezi için transamine olurlar veya glutamat'tan glutamin, pirüvattan alanin sentezini meydana getirmektedir.

Glutamin:

- Vücutta en fazla bulunan amino asit olduğundan,
- Atık nitrojen için geçici depo şekli olduğundan,
- Amino grupların organlar arası geçişini sağladığından,
- Deaminaz aracılığı ile amonyak kaynağı oluşturduğundan vücutta çok önemlidir.

Glutamin-glutamat değişiminin ve portal amonyağın detoksifikasyonunda merkezi görev karaciğere ve devamında böbreğe düşer. Karaciğerde, üre döngüsü periportal hepatositlerde, çok yüksek verim ve düşük seçicilikle, atık nitrojenin önemli bir kısmını temizler. Yedek sistem olarak çalışan perivenöz hepatositler ise üre döngüsünden "kaçan" atık nitrojenini glutamin sentetaz aracılığı ile yüksek seçicilik ve düşük verimlilik ile detoksifiye eder.²

Üre döngüsü bozukluklarında patofizyolojisinin özünü; metabolik bir toksin olan amonyağın, üre döngüsündeki bir blok nedeni ile üreye dönüşmemesi sonucunda ortaya çıkan hiperamonemi ve ona bağlı gelişen nörotoksisite oluşturur. Amonyağın yükseldiği durumlarda, kan-beyin engelini geçen amonyak astrositik glutamin sentetaz aracılığı ile glutaminin içine yerleşir; artan glutamin de astrositlerde ödeme ve sitotoksositeye neden olur. Hiperamonemi ayrıca N-metil-D-aspartat reseptörlerin (NMDA) aşırı aktivasyonuna ve nitrik oksit artışına neden olur. Artan nitrik oksit glutamin sentetazı inhibe ederek amonyak toksisitesini artırırken, NMDA reseptörlerin aşırı uyarılması doğrudan nöronal dejenerasyon ve hücre ölümüne neden olur. In vitro çalışmalarla hiperamonemi durumlarında gama-aminobutirik asit (GABA) ve serotonin nörotransmitter sisteminin de etkilediği gösterilmiştir.^{4,5}

Üre döngüsünün dönmesi ile amonyak detoksifikasyonun yanında endojen yoldan arginin amino asidin sentezi de yapılır. Arjininin kendisi NAGS aktivatörü olduğu unutulmamalıdır. Arjinaz eksikliği dışındaki hastalıklarda endojen arjinin eksikliği dönmeyen üre döngüsünün doğal sonucudur.

Üre döngüsü bozuklukları sonucunda oluşan hiperamonemiler primer hiperamonemi olarak bilinir. Üre döngüsü (enzim, kofaktör veya transport proteini) dışında döngünün çalışmasını (inhibisyon veya substat eksikliği yaratarak) aksatan diğer metabolik nedenler sekonder hiperamonemi nedeni olarak kabul edilmiştir.² Bunların başında;

- Diğer kalıtsal metabolik hastalıklar (organik asidüri-ler, yağ asidi oksidasyon bozuklukları, lizinürik protein intoleransı, hiperinsülinemi hiperamonemi - HHH- sendromu, solunum zincir bozuklukları, pirüvat dehidrogenaz eksikliği)
- Edinsel hastalıklar ve ilaçlar: (idrar yolu enfeksiyonları - üreaz üreten organizmalar nedeniyle gastrointestinal kanamalar, renal tübüler asidoz tip 1, parenteral beslenme, ilaçlar - sodyum valproat, ribavarin, kemoterapi, etanol alımı) gelir (Tablo 9.53).

Sıklık

Ülkemizde üre döngüsü bozukluklarının sıklığına yönelik bir çalışma henüz bulunmamaktadır. Avrupa İntoksikasyon Tipi Metabolik Hastalıklar Hasta Kayıt Sistemi ve Üre Döngüsü Bozuklukları Birliği'nin 2013 yılında yayınlanan raporuna göre üre döngü bozukluklarının tümü 35.000 canlı doğumda bir ile en sık OTC (1:56.500), sırası ile ASL (1:218.750), ASS (1:250.000), ARG (1:950.000), KPS1 (1:1.300.000) ve en az NAGS, sitrin eksikliği ve HHH (<1:2.000.000) görüldüğü bildirilmektedir.⁶

Klinik Bulgular

Üre döngüsü bozuklukları çoğu kalıtsal metabolik hastalıkta olduğu gibi yenidoğandan yetişkine kadar her yaşta ortaya çıkabilir. Ortaya çıkış yaşını belirleyen esas faktörler rezidüel enzim aktivitesi (genetik mutasyon) ve vücutun karşılaştığı streştir (enfeksiyon, cerrahi girişimler, diyet değişiklikleri). Klinik bulguların temelinde hiperamonemi (akut veya kronik) yatmaktadır.

Tablo 9.53 • Sekonder Hiperamoneminin Nedenlere Göre Sınıflandırılması

Etki Mekanizması	Etki yeri	Neden Olan Durumlar
Enzim inhibisyonu	NAGS	Organik asidüri, valproat
	KPS1	ATP eksikliği
Substat eksikliği	Glutamat	Hiperinsülinizm-Hiperamonemi sendromları, metilsitrat
	Asetil-CoA	Yağ asit yıkılım nedenleri, karnitin döngüsü bozuklukları, pirüvat dehidrogenaz kompleks hastalıkları, karaciğer yetmezliği
	Ornitin	HHH, lizinürik protein intoleransı, pirolin-5-karboksilaz sentetaz eksikliği
	Sitrülin	Lizinürik protein intoleransı, pirolin-5-karboksilaz sentetaz eksikliği
	Aspartat	Pirüvat karboksilaz, sitrülünemi tip 2
	Arjinin	Lizinürik protein intoleransı, pirolin-5-karboksilaz sentetaz eksikliği

ataklar şeklinde meydana gelir. Hiperamonemi dönemleri kusma, nörolojik problemlerin varlığı (ataksi, mental konfüzyon, ajitasyon ve saldırganlık) ve devamında iyilik halleri ile karakterizedir. Bu ataklar genellikle enfeksiyon ve aşırı proteinli besin tüketimi sonrası ortaya çıkar. Hastalığın spektrumu çok geniştir; normal mental gelişim gösteren hastalardan, hafif veya orta düzeyde mental retardasyonu olan hastalara kadar değişebilir. Safra taşlarının varlığı yaşamda kalan hastalarda sık bildirilmektedir.²⁰

Laboratuvar Bulguları

Hastalığın en temel laboratuvar bulgusu akut hiperamonemi atağı sırasında spesifik amino asit yüksekliğinin olmamasıdır. Tüm hiperamonemilerde olduğu gibi glutamin ve alanin yüksekliği olabilir. İdrar orotik asit yüksekliği KPS1'den ayıran en temel özelliktir. Orotat burada taş veya kum ile kendini gösterebilir. Hafif şekillerinde bu bulgular ataklar arasında ortadan kalkar. Bu şekil özellikle epizotik bulgulara (kusma ön planda olmak üzere) sahip diğer hastalıklardan ayırt edilmelidir. Lizinurik protein intoleransı (LPI) özellikle bu şekil ile çok karıştırılır. İdrada artmış lizin, ornitin ve arjinin; kanda artmış sitrüllin düzeyleri LPI için çok anlamlı kabul edilir.

Tanı

Enzimatik tanı genellikle karaciğerden alınan örnek ile yapılır. Prenatal tanı koryonik villus biyopsisinde DNA çalışması ile yapılır. Protein yükleme ile asemptomatik kadın hastalarda hiperamonemi provokasyonu yapılabilir. Kadın taşıyıcıların tanısı için allopuinol testi ile idrar orotat artışının gösterilmesi kullanılan bir yöntemdir. Asemptomatik kadın taşıyıcıları kardeşlerine kıyasla hafif bir serebral disfonksiyona sahip olabilecekleri bildirilmektedir.

Tedavi

KPS1'e benzer şekilde bir tedaviye sahip olan OTC eksikliğinde arjinin yerine sitrüllin kullanımı kabul görmüştür.

ARJİNİNOSÜKSİNİK ASİT SENTETAZ EKSİKLİĞİ (SİTRÜLİNEMİ TİP I)

Klinik Bulgular

Bu hastalık geniş klinik ve biyokimyasal çeşitliliğe sahiptir. Hastalığın klinik spektrumu asemptomatikten şiddetli bulgulara kadar değişebilir. Yenidoğanda görülen şekli şiddetli KPS1 ve OTC eksikliğine benzer. Hafif şekilleri geç başlangıçlı olup (20 yaşından sonra bulgu verir), epizodik kusmalar, büyüme ve gelişme geriliği, kuru ve kırılğan saçlar gibi semptomlar ortaya çıkabilir (Şekil 9.40).²¹

Laboratuvar Bulguları

ASS eksikliğinde sitrüllin düzeyinin belirgin yüksekliği çok tipiktir. İdrar orotik asit atılımı artmış olabilir. Ayrıca kristalüri oratatın çökmesine ikincil olarak meydana gelebilir. Belirgin sitrüllin artışı ile hastalık OTC'den; argininosüksinat yokluğu ile arjininosüksinik asidüriden ayrılır.

Tanı

Tanı için fibroblast hücre kültüründe enzim çalışması veya mutasyon analizi yapılabilir. Prenatal tanı amniyotik hücre kültüründe enzim çalışması ile gerçekleştirilebilir.

ARJİNİNOSÜKSİNAT LİYAZ EKSİKLİĞİ (ARJİNİNOSÜKSİNİK ASİDÜRİ)

Klinik Bulgular

Yenidoğan şekli yaşamın ilk üç gününde gelişen ve mortalitesi oldukça yüksek olan hiperamonemi ile karakterizedir. Subakut veya geç şekillerinde mental retardasyon ve eşlik eden hepatik problemler (hepatik fibrozis) ön plandadır. Ayrıca son yıllarda klinik bulgulara hipertansiyonun da eşlik ettiği vurgulanır.¹⁰ Tanısal yönden değerli bir diğer bulgu saçların mikroskopik muayenesinde trikoreksisnodosa benzeri görünümüdür. Daha hafif saç bulguların (kırılğanlık ve kuruluk) sitrülünemide de gözlenebileceği unutulmamalıdır. Geç şekilleri daha iyi bir metabolik kontrol ile karakterize olmakla birlikte, katabolik süreçler hiperamonemi nedeni olabilmektedir.

Laboratuvar Bulguları

Karaciğer fonksiyon testlerinde ılımlı yükseklikler, belirgin arjininosüksinik asit yüksekliği ile tanısal değere sahiptir. Ayrıca diğer hiperamonemi durumlarında olduğu gibi glutamin ve alanin yüksekliği ile birlikte sitrülünemide olduğu kadar olmasa da sitrüllin yüksekliği görülebilmektedir. Arjininosüksinik asit yüksekliği en vurucu bulgu olması nedeni ile diğer vücut sıvılarında da (örneğin idrar ve beyin-omurilik sıvısı) yükseklik olduğu olduğu unutulmamalıdır. Karaciğer tutulumu olabileceğinden karaciğer kökenli kanama diyatezi değerlendirilmelidir.



Şekil 9.40 • Sitrülünemi tip I tanılı hastada kuru, kırılğan ve seyreker saçlar.

Tablo 9.58 • Bazı Organik Asidemilerin Moleküler Genetik Özellikleri⁴

Bozukluk	Gen	Proteinin Adı	OMIM
PPA tip I	PCCT	Propiyonil-CoA karboksilaz alfa zinciri	606054/ 232000
PPA tip II	PCCB	Propiyonil-CoA karboksilaz beta zinciri	232050/ 606054
MMA	MUT	Metilmalonil-CoA mutaz	251000/ 609058
	MMAA	Metilmalonik asidüri tip A proteini	607481/ 251110
	MMAB	Cb(I)irinik asit a,c-diamid adenoziltransferaz	607568/ 251110
MMA ve homosistinüri, cblC tipi	MMACHC	Metilmalonik asidüri homosistinüri tip C protein	609831/ 277400
İVA	IVD	İsovaleril-CoA dehidrogenaz	243500/ 607036
Biyotine yanıtı 3-metilkrotonil-CoA karboksilaz eksikliği	MCCC1	Metilkrotonil-CoA karboksilaz alfa alt ünitesi	210200/ 609010
	MCCC2	Metilkrotonil-CoA karboksilaz beta alt ünitesi	210210/ 609014
HMG-CoA liyaz eksikliği	HMGCL	Hidroksimetilglutaril-CoA liyaz	246450
GA tip I	GCDH	Glutaril-CoA dehidrogenaz	231670

lukları dışlanmalıdır. Sodyum bikarbonat ile asidoz düzeltilir. Dirençli ve ağır asidozu olan hastalar (hipernatremi ve sıvı yüklenmesi nedeni ile) veya hiperamoniemi olanlar hemodiyaliz veya hemofiltrasyona gereksinim gösterebilir. Bazen de mekanik ventilasyona gereksinim duyulabilir.

Uzun Süreli Tedavi: Ağır tablo düzeltildikten sonra uzun süreli tedaviye geçilir. Gelecekte metabolik bozulmanın olmaması için hastanın ilaç tedavisi ayarlanır ve diyeti düzenlenir.

Diyet: Tedavi başladıktan sonra 1-2 gün içinde büyüme gelişmeyi sağlayacak proteinden en düşük özel diyetle başlanır ve 2-3 gün içinde yavaş yavaş artırılarak planlanan düzeylere çıkarılır. Bu diyet bazı amino asitlerden kısıtlı özel amino asit karışımlarından sağlanır. Bebek hala parenteral sıvıya bağımlı ise katabolizmadan sakınmak üzere günlük 0.5 gr/kg protein verilir. Gerekli enerji karbohidratlar ve yağlardan sağlanır. Hasta tolere ettikçe protein miktarı artırılır. Hastanın uzun süre aç kalmasından sakınılır. Özellikle gece açlığını önlemek için yatmadan önce ara öğün verilir. Ağızdan yeterince alamayanlara nazogastrik sonda ile beslenme yapılmalıdır.²

İlaçlar: Toksik metabolitlerin oluşmasını azaltmak veya atılımını artırmak için bazı ilaçlar kullanılır. Organik asidemili hastalarda genellikle plazma karnitin düzeyleri düşüktür.

L-karnitin beyin, karaciğer ve böbreklere toksik olan açilkarnitin bileşiklerinin oluşumunu ve atılımını artırmak için kullanılır. Akut dekompanseasyon sırasında günlük 200-300 mg/kg intravenöz yoldan veya 200-300 mg/kg ağızdan üç doza bölünmüş halde verilir. Genellikle daha yüksek dozları da tolere edilir. Çoklu vitaminler ve kalsiyum destekleri de düşük proteinli diyetle bağlı gelişebilecek eksiklikleri önlemek için verilir.²

Karglumik asit, ciddi hiperamoniemi (> 400 µmol/L) ile giden MMA ve PPA hastalarında tedavide bir seçenektir. Bu bozukluklarda PP-CoA birikmesi karbamil

fosfat sentetaz I'in fizyolojik aktivatörü olan N-asetil glutamat sentezinde azalmaya yol açar.² Karglumik asit bu enzimi doğrudan uyararak hiperamoniemi azaltabilir.⁵

Hastaların uzun süreli multidisipliner bir yaklaşım ile düzenli aralarla (yılda 2-6 kez) izlenmesi gerekir. Bebekler ve metabolik durumu kötü olan hastaların daha sık aralarla kontrolü gerekebilir. Proteinden düşük diyet hazırlanmasında deneyimli bir diyetisyenden yardım alınmalıdır.

METİLMALONİK ASİDEMİ

Otozomal resesif geçişli, heterojen bir hastalıktır ve en az dokuz farklı gendeki mutasyonlar, hastalığın fenotipine neden olabilir.

Etiyoloji ve Patogenez

İzole MMA; izolösin, metiyonin, treonin, valin, tekli sayıda karbon içerikli yağ asidi ve kolesterolyan zincir metabolizmasında gerekli olan metilmalonil CoA mutaz enziminin kısmi veya tam eksikliğinden (mut⁻ ve mut⁰ alt grupları), enzimin kofaktörü olan adenozil kobalaminin (cbl) sentezinde veya transportundaki bir bozukluktan (cblA, cblB, cblD tip 2 varyantı) veya metilmalonil CoA epimeraz enziminin eksikliğinden kaynaklanır (Şekil 9.41). MUT, MMAA, MMAB, MCEE ve MMADHC sırasıyla izole MMA'da mutasyona uğrayan genlerdir. Mut⁰ defekti olan hastalarda metilmalonil CoA mutaz aktivitesi izlenmezken, mut⁻ grupta rezidüel, fakat anormal enzim aktivitesi vardır. Mut⁰, mut⁻, cblA, cblB, cblC, cblD, cblF, cblH ve cblJ bozuklukları MMA bulguları ile karşımıza çıkabilir. CblC, cblF ve cblJ defektleri kombine MMA ve homosistinüriye neden olurken, cblD bozukluğu MMA, homosistinüri veya kombine şekle neden olabilir.⁶⁻⁹ Hastalığın insidansı 1/48000-1/61000 canlı doğum olarak bildirilmiştir. Geni iki eşdeğer altüniteden oluşur ve kromozom 6p12'de bulunmaktadır.^{9,10}

Tanı

Fizyolojik biyotin konsantrasyonlarında, enzimin biyotine olan affinitesinin azalması ve/veya ilgili inaktif apokarboksilazın dört holokarboksilaza dönüşüm hızında yavaşlama söz konusudur.⁷⁵

İdrar ve plazma biyotin düzeyleri normaldir. Lenfositlerdeki karboksilaz aktivitesi düşüktür. Kültüre edilmiş fibroblastlarda düşük karboksilaz aktivitelerinin ölçümü yapılabilir. Esas metabolik bulgusu idrarla 3-metilkrotonilglisin ve 3-hidroksiizovalerik asit atılımlarının artması ile birlikte laktik asidemi varlığıdır. Akut asidoz atağı esnasında, idrar organik asit analizinde, metil sitrik asit ve 3-hidroksi propionik asit varlığı da gözlenir.⁷⁶

Tedavi ve Prognoz

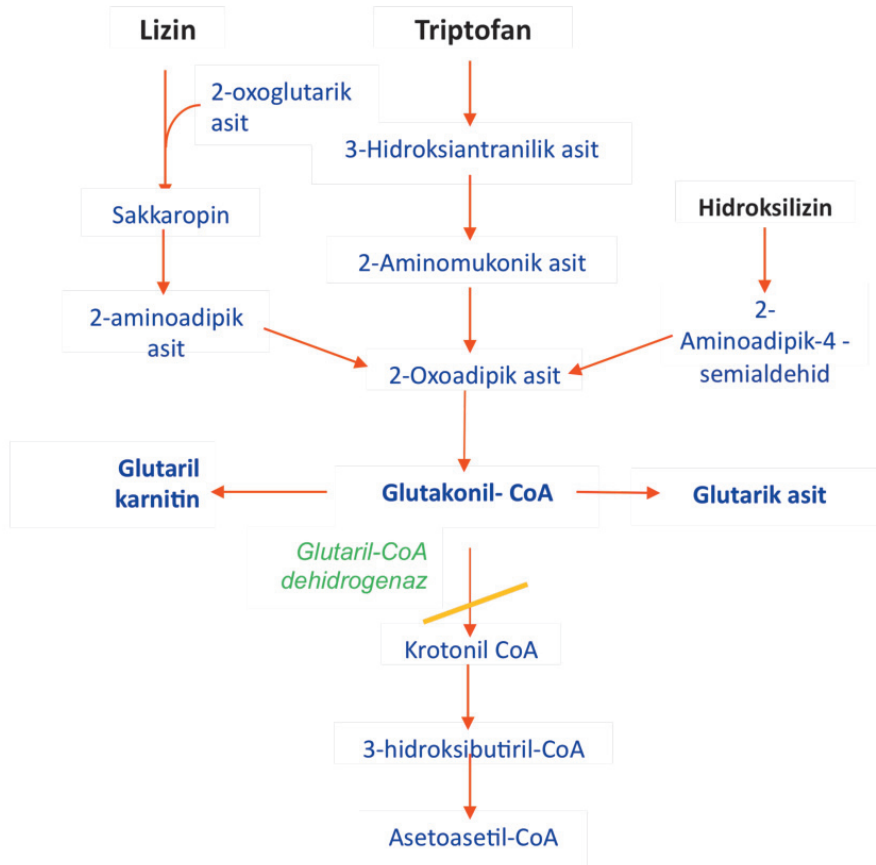
Enzim eksikliğinin ciddiyetine göre günlük biyotin dozu ayarlanır. Birçok hasta günlük 10-20 mg biyotine iyi yanıt verirken bazı hastalarda günlük dozun 40-200 mg'a kadar artırılması gerekmektedir. Erken dönemde uygun tedavi alan hastalarda prognoz iyi iken, daha seyrek görülen biyotine kısmi yanıt veren veya yanıtsız hastalarda prognoz kötüdür.^{77,78}

GLUTARİK ASİDÜRİ TİP I

Glutarik asidüri/asidemi tip 1 (GA-1), lizin, hidroksilizin ve triptofanın katabolik yolağında, glutaril-CoA'yı krotonil-CoA'ya dönüştüren, riboflavine bağımlı mitokondriyal bir enzim olan glutaril-CoA dehidrogenazın eksikliğine bağlı gelişen bir hastalıktır (Şekil 9.43). GA-1 doğumda makrosefali veya hemen sonra çoğu zaman ilk atakta nöbetleri andıran distoni, MR görüntülemelerde kaudat nükleus ve putamende dejenerasyon ile karakterizedir. Glutarik ve 3-OH-glutarik asitler beyinde birikerek nöronların kaybına ve klinik bulgulara yol açar. Otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. Geni (GCDH) kromozom 19p13.2'de bulunmakta olup 200'den fazla mutasyon belirlenmiştir. Enzim aktivitesi ile biyokimyasal fenotip arasında ilişki vardır. Dünya'daki genel sıklığı 100000 canlı doğumda, İskandinav'da 30000'de, Kuzey Amerika'da 50000'de 1'dir. Pensilvanya'da Amish ve Kanada'da Saulteaux/Ojibway toplumlarında sıklığı daha yüksektir.^{79,80}

Klinik Bulgular

Hastaların çoğu makrosefali ile doğar veya hemen sonra makrosefali gelişir. Genellikle 6-9. aylarda baş çevresinde



Şekil 9.43 • Glutarik asidüri tip I.

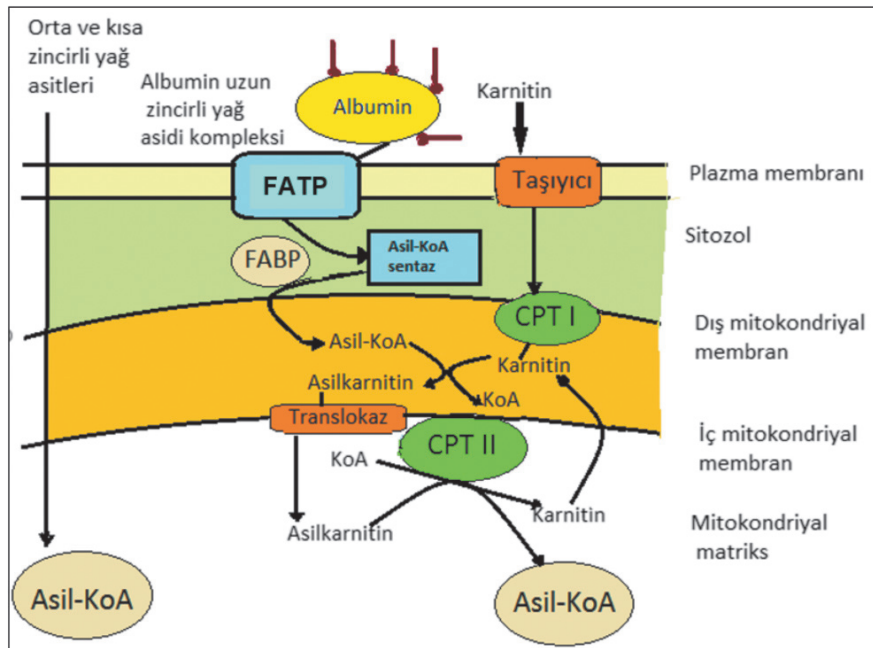
trifosfat (ATP) üretilir. Benzer şekilde yağ asitleri beta-oksidasyon yoluyla NADH ve $FADH_2$ oluşturup, solunum zincirinde oksidatif fosforilasyonla ATP elde edilmesini sağlarlar.

Yağ asidi oksidasyonu kalp ve iskelet kaslarının esas enerji kaynağıdır. Açlıkta, ateşli enfeksiyon hastalıkları, gastrointestinal hastalıklara bağlı besin alımı eksikliği, aşırı kas aktivitesi ve katabolik strese bütün organların enerji gereksinimlerini karşılamak üzere devreye giren fizyolojik mekanizmadır. Yağ asidi oksidasyonu açlık durumunda hücre enerjisinin yaklaşık %80'ini karşılayabilir. Karaciğerde yağ asidi oksidasyonu ürünü olan asetil-KoA'lar keton cismi yapımında kullanılır. Beyin yağ asitlerini tam olarak okside edebilme kapasitesine sahip olmadığından katabolik durumda karaciğerde sentezlenen keton cisimlerini kullanır.

Uzun süre açlık veya egzersiz sırasında, dokularda trigliserid şeklinde depolanmış 12 karbondan uzun zincirli yağ asitleri lipazlar yardımıyla serbestleştirilir. Bu yağ asitleri mitokondriye yağ asidi taşıyıcı proteinleri (FATP) olan yağ asidi translokazı (FAT) ve yağ asidi bağlayan protein (FABP) ile taşınır.¹Hücre içinde sitozolde yağ asitleri önce yağ asidi sentaz aracılığı ile KoA grubu alıp yağlı yağ asidi-KoA'ya dönüşür. Yağlı yağ asidi-KoA'lar hücrede trigliserid olarak depolanabilir veya enerji elde edilmesine gereksinim varsa oksidasyon için mitokondriye girebilir. Uzun zincirli yağ asitlerinin mitokondriye girebilmeleri için karnitine bağlanıp taşınmaları gerekir. Yağ asidi-KoA'lar önce karnitinpalmitoiltansferaz 1 (CPT1) yardımıyla karnitinle yağ asidi-karnitinleri oluştururlar. Karnitin yağ asidi-karnitin translokaz (CACT) yağ asidi-karnitinlerinnormalde uzun zincirli yağ asitlerine geçirgen olmayan iç mito-

kondriyal membrandan geçişini sağlar. İç mitokondriyal membranda yağ asidi-karnitinler karnitin palmitoiltansferaz 2 (CPT2) yardımıyla karnitinden ayrılıp tekrar yağlı yağ asidi-KoA durumuna döner ve mitokondriyal matrikste beta-oksidasyon döngüsüne girerler. Serbestleşen karnitin CACT aracılığı ile mitokondriyal matriksten dışarı taşınır. Karaciğer hücreleri hariç karnitin hücrelere karnitin taşıyıcısı (OCTN2) aracılığı ile girer.² Kısa ve orta zincirli yağ asitleri taşıyıcı sisteme ve karnitine bağlanmaya gerek duymadan sitozole taşınır. Yağ asitleri beta-oksidasyon sırasında zincir boylarına özgün enzimlerleher seferinde iki karbon atomu kaybederek kısaltılır. Uzun-zincirli yağ asitleri iç mitokondriyal membranda, orta ve kısa zincirli yağ asitleri ise mitokondriyal matrikste metabolize edilir. Beta-oksidasyon sırasında açığa çıkan asetil-KoA'lar Krebs döngüsünde keton cisimlerine çevrilir. Bu döngüde yağ asidi-KoA dehidrogenazlar, 2,3-enoil-KoA hidrataz, 3-hidroksiyağ asidi-KoA dehidrogenaz ve 3-keto yağ asidi-KoA tiolaz enzimleri görev alır. Dehidrogenazların açığa çıkardığı protonlar solunum zincirine verilir.^{3,4} Yağ asitlerinin mitokondriye taşınması ve karnitin döngüsü Şekil 9.48, uzun zincirli yağ asitlerinin oksidasyonu Şekil 9.49, orta ve kısa zincirli yağ asitlerinin oksidasyonu Şekil 9.50'de şematize edilmiştir.^{2,5}

Bu gruptaki metabolizma hastalıklarına neden olan enzim eksikliklerinin çoğu son 20 yılda tanımlanmış hastalıklardır. Klinik ve biyokimyasal bulgular eksikliğin tipine göre farklılık gösterir. Enerji eksikliği bulgularına ek olarak biriken bazı metabolitler toksisiteye neden olur. Başlıca klinik bulgular yağ asitlerinden enerji eldesindeki yetersizliğe bağlı karaciğer yetersizliği, rabdomiyoliz, kardiyomiyopati ve kalp yetersizliği ve renal tübüler asi-



Şekil 9.48 • Plazmadaki yağ asitlerinin karnitin döngüsü ile mitokondriyal matrikse taşınması. FATP: Yağ asidi transport proteinleri, FABP: Yağ asidi bağlayan protein, KoA: Koenzim A, CPT: Karnitin palmitoiltansferaz.

Mitokondriyal 3-hidroksi-3-metilglutaril-koenzim A Sentaz Eksikliği

Mitokondriyal 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A sentaz enzimi, ketojenезде hız kısıtlayıcı basamak olup, *HMGCS2* geni ile kodlanır ve asetoasetilkoenzim A ve asetil-koenzim A'dan 3-hidroksi-3-metilglutaril-koenzim A (HMG CoA) sentezini katalizler. Lösinin bu metabolik yolağa bir sonraki basamakta girmesi nedeni ile, mHMGCS eksikliğinde, yağ asidi oksidasyonu bozulmakta ancak lösinde azmiktarda da olsa keton sentezi devam etmektedir (Şekil 9.51).³

Klinik Bulgular

Etkilenen bireylerde, sıklıkla enfeksiyonu izleyen kusma, beslenme güçlüğü, ensefalopati, hepatomegali gibi yağ asidi oksidasyon bozukluklarına benzer klinik bulgu gözlenir.³

Laboratuvar Bulguları

Metabolik atak sırasında, hipoglisemi, dikarboksilik asidüri ve serum serbest yağ asitlerinde artış beklenir. Kan laktat ve amonyak düzeyleri normal, idrarda keton cisimcikleri negatiftir (Tablo 9.60).

Tanı

Yağ asidi oksidasyon bozukluklarının aksine, açlıkarnitin profilinde özellikli bir bulgu saptanmaz. Ancak, özgül bir bulgu olmamakla beraber, hafif artmış asetikarnitin (açlıkarnitin C2) düzeyine; hipoketotik hipoglisemi, hepatomegali ve dikarboksilik asidüri eşlik ediyorsa mHMGCS eksikliği için ileri incelemeler planlanmalıdır.^{3,4} mHMGCS enziminin karaciğer ve testiste yüksek miktarlarda üretilmesi nedeni ile, enzimatik analiz için karaciğer biyopsisine gerek vardır. Aynı zamanda enzimatik ölçüm; total aktivitenin yaklaşık %10'undan sorumlu olan ve kolesterol sentezinde görev alan sitoplazmik izoenzim ile komplike olabilir. Bu nedenlerden dolayı, son zamanlarda tanı; HMGCS2 geninin analizi ile genetik olarak doğrulanmaktadır. Moleküler teknikler ile prenatal tanı yapmak mümkündür (Tablo 9.60).⁵

3-hidroksi-3-metilglutaril-koenzim A Liyaz Eksikliği

Ketojenезде ikinci basamak; HMG-CoA'nın, asetil-koenzim A ve asetoasetat'a yıkılmasıdır. Bu reaksiyon HMGL enzimi ile katalizlenir. HMG-CoA, aynı zamanda lösinde de sentezlenmektedir. Bu nedenle, HMGL eksikliğinde hem ketogenez bozulur, hem de lösinin katabolik yolağında yer alan metabolitlerin birikimi gözlenir (Şekil 9.51). Açlık sırasında, keton cisimciklerinin eksikliği nedeni ile fazla glukoz tüketimi hipoglisemiye neden olur.²

Klinik Bulgular

HMGL eksikliği olan hastaların yaklaşık %30'u kısa bir semptomsuz dönemi izleyerek yaşamın ilk beş gününde, büyük çoğunluğu ise hayatın ilk bir yılı içerisinde kusma, takipne, hipotoni ve letarji semptomları ile başvurur. Ataklar, sıklıkla açlık, enfeksiyon veya diğer stres yaratan durumlarda ortaya çıkar.² Diğer dallı zincirli organik asitdamlara benzer şekilde, pankreatit ve kardiyomiyo-pati gibi komplikasyonlar gözlenebilir. Uygun tedavi ile hastaların çoğu ilk ataktan sonra iyileşir. Ancak, geç tanı ve tedavi ile, özellikle neonatal hipoglisemi sonrası epilepsi, mental motor gelişim geriliği, hemipleji veya santal görme kaybı gibi nörolojik sekeller gözlenebilir. Asemptomatik hastalarda manyetik rezonans görüntülemeye (MRI) serebral beyaz cevher anomalileri ve internal kapsülün posterior bacağına, dentat nükleus ve pontin-tegmentumunda anomaliler saptanmıştır. Bu değişikliklerin kesin nedeni bilinmemekle beraber etiyolojide bozulmuş miyelinizasyon sorumlu tutulabilir.^{7,8}

Laboratuvar Bulguları

Atak anında hipoketotik hipoglisemi ve metabolik asidoz saptanır. Özellikle yenidoğan döneminde bulgu veren vakalarda, laktat düzeyleri belirgin şekilde artmış olabilir (Tablo 9.60). Çoğu hastada, hiperamonemi, hepatomegali ve karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik saptanmakta olup, bu vakaların bir kısmı geçmişte Reyé sendromu olarak tanı almıştır.⁹

Tablo 9.60 • Ketojenéz ve Ketoliz Bozuklukları ve Tanı için Yararlı Laboratuvar Parametreleri

	Keton Düzeyi	Serum Glukoz	İdrar Organik Asitleri	Kan Açlıkarnitinler	Enzim Aktivitesi Testleri	Gen Sembolü
3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A sentaz eksikliği	↓	↓	Dikarboksilik asidüri (spesifik değil)	Çok yardımcı değil (C2 ↑ ?)	Karaciğer dokusu gerekli	HMGCS2
3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A liyaz eksikliği	↓	↓	Lösin metabolitleri	C5OH ↑, C6DC ↑	Çeşitli hücrelerde ölçülebilir	HMGCL
SCOT eksikliği	↑↑	↔	Ketonüri (spesifik değil)	yardımcı değil	Lenfosit, trombosit, fibroblast	OXCT1
T2 (beta-ketotiolaz eksikliği)	↑↑	↔	Ketonemi, izolösin metabolitleri	C5OH ↑, C5:1 ↑	Fibroblast, lenfosit	ACAT1

Tablo 9.61 • Karaciğer Glikojenezleri

GSD Tipi (MIM)	Hastalık	Gen	Kromozom	
GSD I (232200)	von Gierke hastalığı			
Ia	Glukoz 6-fosfataz eksikliği	G6PC	17q21.31	
Ib	Glukoz 6-fosfat translokaz eksikliği	SLC37A4 (G6PT1)	11q23.3	
GSD III (232400)	Limit dekstrinoz Forbes hastalığı Cori hastalığı Amilo-1,6-glukosidaz (dalları yıkan enzim) eksikliği	AGL	1p21.2	GSD IIIa (KC, kas) GSD IIIb (KC) %15
GSD IV (232500)	Glikojen dallandırıcı enzim eksikliği Amilo-1,4-1,6-Glukoziltransferaz eksikliği Amilopektinosis Andersen hastalığı	GBE1	3p12.2	Klasik şekil Hafif hepatik şekil Nöromusküler tip (perinatal, konjenital, çocukluk çağı, erişkin şekil)
GSD VI (232700)	Karaciğer glikojen fosforilaz eksikliği Hers hastalığı	PYGL	14q22.1	
GSD IXa-c (306000,261750, 194200)	Karaciğer fosforilaz kinaz eksikliği	PHKA2 PHKB PHKG2	Xp22.1 16q12.1 16p11.2	Diğer GSD IX tipleri bkz. Tablo 9.64

Organ tutulumu ve klinik bulgulara göre *karaciğer ve kas glikojenezleri* olarak sınıflandırılabilir (Tablo 9.61 ve 9.62).

Karaciğer glikojenezleri, plazma glukoz homeostazisinden sorumlu olduklarından hepatomegali ve açlıkta hipoglisemi başlıca bulgularıdır. GSD tip I (glukoz 6-fos-

fataz), III (dalları yıkan), IV ('brancher', dallandırıcı), VI (karaciğer fosforilaz) ve IX (fosforilaz kinaz, eski tanımı GSD VIa) bu gruptadır. Bazı tipler (III, IV, IX) karaciğer sirozuna neden olabilir. Başlangıç yaşı, hastalık şiddeti, diğer organ tutulumları değişiklik gösterir.

Tablo 9.62 • Kas Glikojenezleri

GSD Tipi (MIM)	Hastalık	Gen	Kromozom	
GSD II (232300)	Lizozomal α-1,4-glukosidaz eksikliği Asit maltaz eksikliği Pompe hastalığı	GAA	17q25.3	İnfanıl şekil İnfanıl şeklin hafif tipi Geç başlangıçlı şekil (juvenil, erişkin)
<i>GSD'ye Benzeyen Hipertrofik Kardiyomyopatiler</i>				
LAMP2 (300257)	Lizozom ilişkili membran protein 2 eksikliği Danon hastalığı Psödo-glikojenoz 2	LAMP2	Xq24 (X'e bağlı dominant)	
PRKAG2 eks. (261740)	Adenozin monofosfatla aktive protein kinaz γ2 Kalp GSD, letal konjenital	PRKAG2	7q36.1 (Otozomal dominant)	
GSD V (232600)	Kas glikojen fosforilaz eksikliği McArdle hastalığı	PYGM	11q13.1	Klasik şekil Erken başlangıçlı ölümcül tip Geç başlangıçlı tip
GSD VII (232800)	Kas fosfo-fruktokinaz eksikliği Tarui hastalığı	PFKM	12q13.3	Klasik tip (M-izoenzim eks.) <i>Nadir tipler:</i> Süt çocukluğu ölümcül tip; Konjenital ölümcül tip; süt çocukluğu nörolojik tip; hereditör sferositik olmayan hemolitik anemi ile seyreden tip; erişkin kas tipi

Tablo 9.64 • Fosforilaz Kinaz Enzimini Kodlayan Genlerin Oluşturdukları Hastalık Tipleri

Hastalık (MIM)	Tip	Kalıtsal Geçiş	Gen	Kromozom
GSD IXa (3006000)	Karaciğer	X'e bağlı	PHKA2	Xp22.13
GSD IXb (261750)	Karaciğer Kas	Otozomal resesif	PHKB	16q12.1
GSD IXc (613027)	Karaciğer	Otozomal resesif	PHKG2	16p11.2
GSD IXd (300559)	Kas	X'e bağlı	PHKA1	Xq13.1
GSD IXγ2 (261740)	Kalp	Otozomal dominant	PRKAG2	7q36.1

hem de X'e bağlı geçiş gösteren tipleri vardır. α alt biriminin izoformlarını kodlayan genlerden PHKA1'deki mutasyon *kas tipi*, PHKA2'deki mutasyon *karaciğer tipi*, γ alt biriminin izoformlarını kodlayan genlerden PHKG2'de mutasyon *karaciğer tipi*, β alt birimini kodlayan PHKB geninde mutasyon *karaciğer ve kas tipi fosforilaz kinaz eksikliği* gösterir. PHKG1 geninde mutasyon belirlenmemiştir. Gama alt birimi katalitik, diğerleri düzenleyici alt birimlerdir. Sınıflandırma bu kalıtım şekilleri ve bilinen moleküler bozukluklar ile yapılır. α , β ve γ alt birimlerinde ki bozukluklar karaciğer tipi hastalığa yol açar. Fosforilaz kinaz eksikliği alt birimlerinin birlikte sıklığı yaklaşık 1:100,000 canlı doğumdur.

Klinik Bulgular

Karaciğer glikojenozlarının GSD tip IX ve GSD tip VI fenotipleri klinik olarak ayırt edilemez. Karaciğer fosforilaz kinaz eksikliği, genellikle 20 aylıkken (4-160 ay) orta derece belirgin hepatomegaliye bağlı karın şişliği ve boy kısalığı ile fark edilir. Klinik bulguların derecesi değişkenlik gösterir. Karaciğerde fibrozis gelişebilir, özellikle PHKG2 mutasyonu olanlarda seyrek olarak siroza ilerler. Karaciğer adenomu oldukça azdır.

Az sayıda çocukta kaba motor gelişimde hafif gecikme ve hipotoni vardır. Kognitif ve konuşmada gerilik bildirilmiştir, ancak bunun hastalığa bağlı ya da tesadüfi olduğu anlaşılamamıştır. Polikistik overe sık rastlanır. Renal tubuler asidoz seyrek olarak bildirilmiştir. Kalp tutulumu bildirilmemiştir.

GSD I'den farklı olarak laktik asidoz, kanamaya eğilim, ishal karakteristik değildir. Çocukluk çağında büyüme geriliği olmasına karşın, normal boy uzunluğu ve cinsiyet gelişimine erişilir. GSD III'de olduğu gibi karın şişliği ve hepatomegali yaşla azalır, ergenlikte kaybolur. Karaciğer fosforilaz kinaz eksikliği olan erişkinlerin çoğu semptomsuzdur.

Laboratuvar Bulguları

Karaciğer transaminaz düzeyleri genellikle yükselmiştir. Glukoz düzeyi normal bile olsa, ketozis gelişebilir. Hipoglisemi ve hiperlipidemi değişkendir, genellikle hafiftir. Hiperlaktik asidemi ve hiperürisemi gelişmez. Glukagon yanıtı normaldir.²³

Tanı

Fosforilaz kinaz eksikliğinin kendisi karaciğer glikojen fosforilaz enziminin etkinliğini azalttığından, ayırıcı tanı için moleküler genetik değerlendirme yapılmalıdır.

Genetik

GSD'nin otozomal resesif kalıtılan diğer tiplerine göre, karaciğer fosforilaz kinaz eksikliği olan hastaların çoğunluğunda X'e bağlı kalıtım gösterilmiştir. Miyopatik şekil GSD tip V'e benzer. Otozomal dominant kalıtım gösteren izole miyokardiyal fosforilaz kinaz eksikliği (GSD tip IXγ2; MIM 261740) bildirilmiştir.

Alfa alt birimini kodlayan PHKA2 geni en çok etkilenebilir, β alt birimini kodlayan PHKB geni ikinci sıradadır, γ -alt birimini kodlayan PHKG2 genindeki mutasyonlar, tekrarlayan hipoglisemi ile birlikte ağır derecede karaciğer tutulumu ve karaciğer de fibrozis ile birlikte dir.

Tedavi

Semptomlara yönelik olmalıdır. Hipoglisemiyi önlemek için karbonhidrattan zengin sık beslenme uygulanır. Hastaların çoğu tedavi gerektirmez.

Prognoz

Genellikle iyidir. Erişkin hastaların boyu normaldir; hafif hepatomegalileri vardır. X'e bağımlı ve bazı otozomal şekillerde prognoz iyidir. γ alt birimiyle ilgili hastalık daha ağır klinik gidiş göstererek ilerleyici karaciğer hastalığına dönüşür.

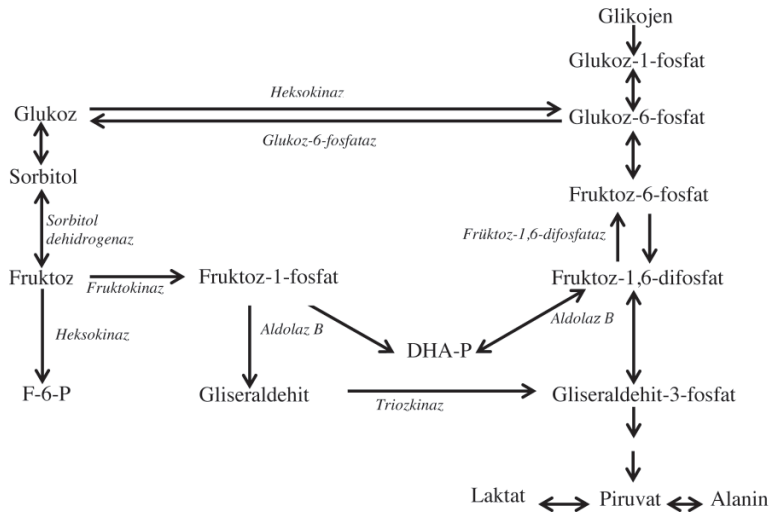
Fosforilaz Kinaz Enzimini Kodlayan Genlerin Oluşturdukları Hastalıklar

Bu hastalıkların tipleri Tablo 9.64'de görülmektedir.

X'e Bağlı Karaciğer Fosforilaz Kinaz Eksikliği (GSD Tip IXA)

Karaciğer glikojenozlarının, aynı zamanda GSD tip IX'un (%75) en sık rastlanan şeklidir (MIM 306000).²¹ Eskiden GSD tip Va, daha sonra tip VIII (McKusick) olarak tanımlanmıştır. Klinik tablonun değişken olmasına karşın, genel olarak selim bir durum olarak kabul edilir. Asemptomatik erkeklerde enzim eksikliği gösterilmiştir, heterozigot kadınlarda hafif semptomlar görülebilir.¹

Bir-5 yaşındaki erkek çocukta boy kısalığı, tesadüfen rastlanan hepatomegali ve motor gelişimde hafif gerilik



Şekil 9.54 • Fruktöz metabolizması. F-6-P, fruktoz-6-fosfat; DHA-P, dihidroksiaseton-fosfat.

tiroid hormonları normal düzeylerde olmalıdır. Aktivitesi glukagon tarafından inhibe edilir.

Hastalık 9q31.1 kromozom bölgesindeki ALDOB (aldolaz B) geninde mutasyonlar sonucu oluşur. Bu genin 50'nin üzerinde mutasyon saptanmıştır. HFI'lı hastaların %95'inden fazlasının tanısı invazif olmayan allele-özgün sınırlı oligonükleotit paneli ile hızla konabilir. HFI'ya neden olan ve en sık rastlanan allel A149P'dir; Avrupa, Türkiye, Aşkenazi Yahudileri, Kuzey Amerika, Dominik Cumhuriyeti, Avustralya ve Yeni Zelanda topluluklarında yaygın dağılım gösterir. Avrupa toplumlarında en sık rastlanan mutasyonlar A149P'den sonra en sık rastlanan mutasyonlar, pA174D ve N334K'dır. Hastalık fenotipinin şiddeti, bugüne kadar belirlenen mutasyonların özelliğinden bağımsızdır.⁷³⁻⁷⁶

Patogenez

Hastalığın patogeneğinde merkezde olan madde fruktoz-1-fosfattır (F-1-P).⁷⁷ Fruktoz alımı sonrası F-1-P birikir. Fosfat, F-1-P yapısında hapsedilmiş olur. Organizmanın fosfat havuzu tükenmeye başlar, ATP sentezi ve düzeyi azalır. Hücre içinde fosforilasyon ve ATP'ye bağımlı süreçler etkilenir. Hepatik *glikojen fosforilaz*ın aktivitesi etkilenir, glikojenoliz bozulur. Hastalarda fruktoz alımı sonrası akut hipoglisemi gelişmesi bu duruma bağlanmaktadır. Artmış F-1-P düzeyi glukoneogenezinde bozulmasına neden olur. Azalmış fosfat ve ATP düzeylerine bağlı olarak *adenozin deaminaz* ve *ksantin oksidaz* yolları etkinleşir, ürik asit üretimi artar. Magnezyum iyonları, ATP-Mg bileşiminden ayrılır, magnezyum düzeyi artar. ATP düzeyinin azalmasına bağlı olarak protein sentezi olumsuz etkilenir, karaciğer ve böbrek işlev bozukluğu gelişir. F-1-P birikimi hücrelere toksik etkilidir. *Fruktokinaz*ı inhibe ederek karaciğer hücresinde fruktoz alımının azalmasına ve plazma fruktoz düzeyinin artmasına neden olur. Glukozilasyonun ilk basamağını katalize eden *fosfomannozizomeraz* enzimi, F-1-P birikimi

sonucu inhibe olur. Bu durum protein glukozilasyonunun bozulmasına yol açar.⁶⁰

Hem aldolaz A hemde aldolaz B karaciğerde de az miktarda etkinlik gösterir. Bunun sonucu hastaların fruktoz almadığı dönemde glikoliz ve glukoneogenez sorun olmadan işler. Aldolaz A ve C'nin fruktoz-1,6-difosfata etkisi, F-1-P üzerindeki etkisine göre yaklaşık 50 kat fazladır. Aldolaz B'nin etkisi ise her ikisine eşittir. Bu nedenle aldolaz B eksikliğinde diğer izomerler işlev görse bile F-1-P birikimi gelişir. Fruktoz alındığında bulgular ortaya çıkar.

Klinik Bulgular

Fruktoz, sukroz ve sorbitol alınmadığı sürece bulgu gelişmez. İlk bulgular genellikle tamamlayıcı beslenmenin başladığı dönemde meyve ve sebze alımı ile ortaya çıkar. Hastanın yaşı ne kadar küçük, fruktoz alımı ne kadar fazla ise klinik o derece ağır olur. Anne sütü almayan, fruktoz veya sakkaroz içeren süt çocuğu maması alan yenidoğanlarda ölüm riski vardır.

Klinik bulgular galaktozemiye benzer. Süt çocukları ve küçük çocuklarda fruktoz alımını izleyerek beslenme güçlüğü, kusma, kilo alamama, apati, solukluk, letarji gözlenir. Atak sırasında karaciğer yetersizliği ve renal tubuler işlev bozukluğu gelişir. Fruktoz alımı kesilmezse, konvülsiyon ve koma gelişerek yaşamı tehdit edebilir. Tanı konularak fruktoz kısıtlamasına gidilmezse; hepatomegali, hepatiksteatozis, sarılık, ödem, asit, kanamaya eğilimle kendini gösteren karaciğer yetmezliği, ishal, büyüme geriliği, hipoglisemi atakları, takipne, proksimal renal tubuler işlev bozukluğu, ağır şok, oligüri, anüri, splenomegali, ateş, raşitizm gelişir. Lentiküler katarakt bildirilmiştir.^{60,78}

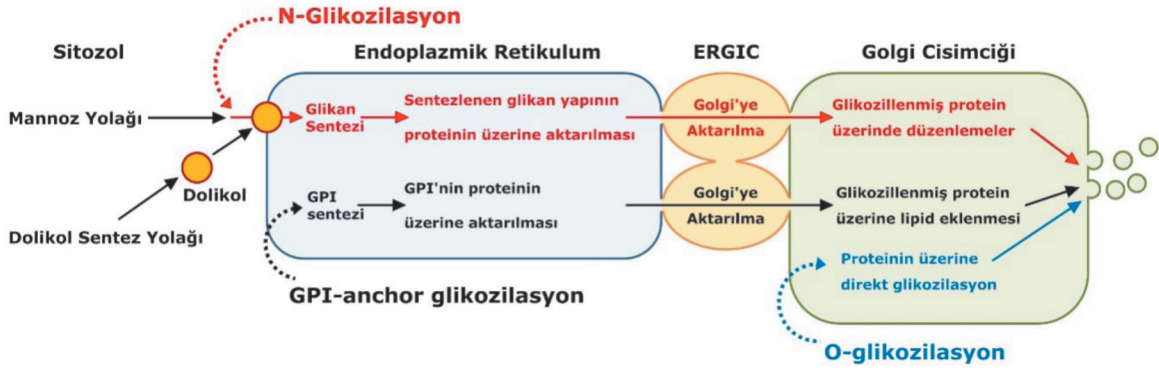
Ailelerin, küçük çocuklarının fruktoz içeren besinleri tolere edemediğini fark etmeleri sonucu belirli besinleri çocuklarına sunmadıkları gözlenir. Yaşı büyük çocukların fruktoz içeren besinleri almaları sonucu tekrarlayan

Tablo 9.64 • Başlıca Protein-Glikan Bağlantıları

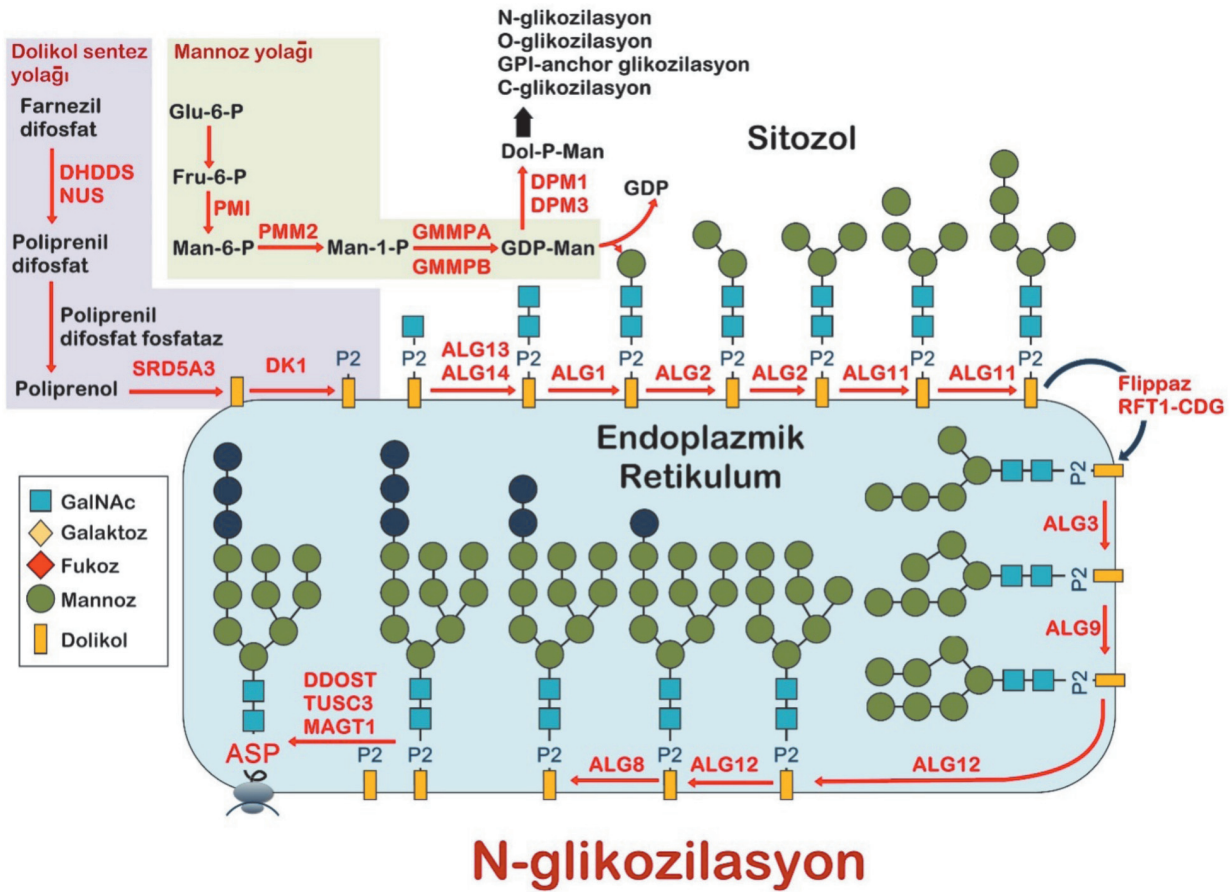
Glikozilasyon Türü	Hastalık (n)	Glikozile olan proteinler	İşlev
N-Glikozilasyon	Proteinin aspartik asit amino asidinin üzerinde glikozilasyon gerçekleşir		
	28	Hemen hemen bütün yüzey reseptörleri Hücre dışı membran proteinleri Sekrete edilen proteinler	Katlanma Stabilizasyon Sinyalizasyon
O-Glikozilasyon	Proteinlerin serin veya treonin amino asitlerinin üzerinde glikozilasyon gerçekleşir.		
O-ksiloz	18	Hücre dışı membran proteinleri Heparan sülfat içeren proteoglikanlar Kondroitin sülfat içeren proteoglikanlar Dermatan sülfat içeren proteoglikanlar Heparin	Büyüme faktörlerine, sitokinlere, morfojenlere bağlanma Hücre dışı matriksin yapılması
O-mannoz	16	α -Distroglikan Pleksinler Protokadherinler	Nöromusküler 1 α -reseptör bileşmeye bağlanma Nöronların aksonal büyümesi Beyin gelişimi
O-fukoz	2	Notch proteinleri ve notch protein ligandları	Notch sinyalizasyonu gelişme paterninin oluşturulması
O-GalNAc	2	Müsinler Lökosit reseptörleri	Patojen yakalama Yüzey kayganlaştırma Hücre yüzeyinin korunması
O-glukoz	0	Notch proteinleri ve notch protein ligandları	Notch sinyalizasyonu gelişme paterninin oluşturulması
GPI-anchor glikozilasyon	Proteinlerin C-terminal uçlarında glikozilasyon gerçekleşir.		
	12	Lipid bölgelerindeki proteinler Sinyalizasyon proteinleri	Plazma membran bölgelerinin oluşturulması
Glikosfingolipid	Seramid üzerinde glikozilasyon gerçekleşir		
	3	Beyin (en yüksek konsantrasyon) ve periferik sinir sisteminde membran lipid raftlarında integrin gibi proteinler ile birlikte bulunurlar Sinapslar	İntraselüler proteinleri ayırma ve membran difüzyonu gibi membran organizasyonu Sinyalizasyon
Multipl glikozilasyon	Karışık		
	25	Golgi-ER stabilizasyonunu sağlayan çözünmüş veya membrana bağlı moleküller	Golgi cisimciğinde proteinlerin taşınması Öncüllerin sentezi

- Nükleotide bağlı şeker rezidülerinin Golgi cisimciğine transportu özgün nükleotid şeker taşıyıcıları ile gerçekleştirilir. Bu özgün transporterların eksikliğinde glikozilasyon bozuklukları ortaya çıkar.
- Şeker rezidülerinin bir proteine veya bir glikana özgün "transferazlar" ile bağlanması O-bağlı glikozilasyon, O-bağlı glikoprotein haline gelecek olan yeni sentezlenmiş proteinin serin veya treonin amino asidinin üzerine bir monosakkaridin eklenmesi ile başlar. Bu monosakkarid, mannoz (O-mannozil proteinler), N-asetilgalaktozamin (O-GalNAc proteinler) veya ksiloz (glikozaminoglikanlar) olabilir. O-glikozilasyonda çok çeşitlilik vardır.

En sık görülen O-glikan, müsin tipidir. Müsin yapısının temeli olan O-bağlı GalNAc oligosakkaridlerde ise serin veya treonin amino asidine GalNAc eklendikten sonra galaktoz, GalNAc, fukoz ve sialik asit eklenerek dallı veya lineer yapılar oluşturulur. Yedi müsin tip yapısı olan O-glikan vardır, bunlar ikinci şeker rezidüsüne göre farklılaşırlar, daha sonra da yukarıda bahsedildiği gibi diğer şeker türevlerinin eklenmesi ile çeşitliliği artar, böylelikle yüzlerce çeşit bileşik oluşur. İnsanlarda O-GalNAc oligosakkaridler veya müsinler ağız, burun ve gastrointestinal traktusta bir bariyer oluşturan kaygan müköz membranların bir parçasıdır. O-GlcNAc oligosakkaridler aynı zamanda lenfosit ve lökositlerin yüzeyinde



Şekil 9.57 • Protein glikozilasyon yolları. N-glikozilasyon sitoplazmada dolikol üzerinde başlar, endoplazmik retikulum ve Golgi cisimciğinde devam eder ve sonlanır. O-glikozilasyon ana olarak sadece Golgi cisimciğinde gerçekleşir, glikozilasyon doğrudan protein üzerine yapılır. GPI-anchor glikozilasyonda öncelikle endoplazmik retikulumda GPI'nin ana merkezi yapısı sentez edilir ve proteine aktarılır, son olarak Golgi cisimciğine aktarılır, üzerine lipid rezidüleri eklenerek glikozilasyon tamamlanır. ERGIC: endoplazmik retikulum-Golgi arası bölüm (endoplasmic reticulum-golgi intermediate compartment), GPI: glikozilfosfatidilinositol.



Şekil 9.58 • N-glikozilasyon yolağı ile ilişkili CDG bozuklukları. Sitoplazma ve endoplazmik retikulumda gerçekleşen glikanın yapılandırılması ve proteine aktarılmasına kadar olan işlemler gösterilmiştir. Mannoza yolağı sitoplazmada gerçekleşirken, dolikol yolağı enzimleri hem sitoplazmada hem de endoplazmik retikulumda gösterilmiştir. Yolaklardaki CDG bozukluklarının gen isimleri verilmiştir (kırmızı). ASP: asparajin, Dol: dolikol, Glu: Glukoz, Gal: galaktoz, GDP: gluanozin difosfat, Man: mannoz, P: fosfat.

heparan sülfat proteoglikanı perlecan özellikle kıkırdak, kemikler, bağlar ve tendonlarda yoğun olmak üzere ekstraselüler matrikse salınır. Hücre yüzeyinde bulunan HS büyüme faktörlerini (fibroblast büyüme faktörü), sitokinler ve morfojenleri bağlar.^{1,3,4-6}

Lipid-Bağlı Glikozilasyon Yolağı

Lipidlere bağlı oligosakkaridlerin hücre-hücre tanınması gibi işlevleri nedeniyle hücre membranlarında önemli işlevleri vardır ve özellikle santral ve periferik sinir sisteminde yoğun olarak bulunurlar. Bu biyolojik olarak

Sitozol				
N-glikozilasyon				
PMM2-CDG	MPI-CDG	GMPPA-CDG	GMPPB-CDG	
O-glikozilasyon				
EOGT-CDG				
Kombine N- ve O-glikozilasyon				
**GNE-CDG	*PGM1-CDG	PGM3-CDG	GFPT1-CDG	DHDDS-CDG
Endoplazmik retikulum				
N-glikozilasyon				
ALG1-CDG	ALG2-CDG	ALG3-CDG	ALG6-CDG	ALG8-CDG
ALG9-CDG	ALG11-CDG	ALG12-CDG	ALG13-CDG	ALG14-CDG
RFT1-CDG	DPAGT1-CDG	TUSC3-CDG	DDOST-CDG	STT3A-CDG
STT3B-CDG	SSR3-CDG	SSR4-CDG	MAGT1-CDG	MOGS-CDG
O-glikozilasyon				
B3GALT1-CDG	*POFUT1-CDG	POGLUT1-CDG	SLC35D1-CDG	B3GALNT2-CDG
Kombine N- ve O-glikozilasyon				
DPM1-CDG	DPM2-CDG	DPM3-CDG	SRD5A3-CDG	MPDU1-CDG
				DOLK-CDG
GPI-anchored ve lipid glikozilasyon				
PIGA-CDG	PIGM-CDG	PIGV-CDG	PIGL-CDG	
Golgi cisimciği				
N-glikozilasyon				
MAN1B1-CDG			MGAT2-CDG	
O-glikozilasyon				
B3GALT6-CDG	B3GAT3-CDG	*EXT1-CDG	*EXT2-CDG	CHSY1-CDG
GALNT3-CDG	LFNG-CDG	B4GALT7-CDG		
Kombine N- ve O-glikozilasyon				
COG1-CDG	COG4-CDG	COG5-CDG	COG6-CDG	COG7-CDG
COG8-CDG	B4GALT1-CDG	SLC35C1-CDG	TMEM165-CDG	ST3GAL5-CDG
SLC35A1-CDG	***SLC35A2-CDG	SLC35A3-CDG	ATP6VOA2-CDG	
GPI-anchored ve lipid glikozilasyon				
ST3GAL5-CDG			B4GALNT1-CDG	
ERGIC				
Kombine N- ve O-glikozilasyon				
SEC23B-CDG				
Sarkoplazmik membran				
O-glikozilasyon				
POMT1-CDG	POMT2-CDG	POMGNT1-CDG	B3GNT1-CDG	LARGE-CDG

Şekil 9.59 • Tanımlanan 76 konjenital glikozilasyon bozukluğu (CDG) 14 CDG'ler dört grup altında sınıflandırılır: N-glikozilasyon bozuklukları, O-glikozilasyon bozuklukları, kombine N- ve O-glikozilasyon bozuklukları, GPI-anchor ve lipid glikozilasyon bozuklukları. Glikozilasyon hücre içinde sitozol, endoplazmik retikulum, ERGIC [endoplazmik retikulum-Golgi arası bölüm (endoplasmic reticulum-golgi intermediate compartment)] ve Golgi cisimciği olmak üzere dört bölümde gerçekleşir. Çoğunluğu otozomal resesif kalıttır. *Otozomal dominant kalıtım gösteren CDG tipleri, **otozomal resesif ve otozomal dominant kalıtımın birlikte gösterildiği CDG, X'e bağlı resesif kalıtım gösteren CDG (kırmızı), ***X'e bağlı dominant kalıtım gösteren CDG. CDG'lerin büyük çoğunluğunda nörolojik tutulum bulunur; nörolojik tutulumun görülmediği CDG tipleri sarı renk ile vurgulanmıştır.

geç başlangıçlı kas güçsüzlüğü görülebilmektedir. İzole kas güçsüzlüğü olan hastalarda da ayırıcı tanıda CDG'ler bulundurulmalıdır. α -distranoglikanopatinin görüldüğü CDG tipleri, POMT1-CDG, POMT2-CDG, POMGNT1-CDG, FKTN-CDG, FKRP-CDG, LARGE-CDG, ISPD-CDG, GTDC2-CDG, TMEM5-CDG, B3GALNT2-CDG, SGK196-CDG, B3GNT1-CDG, GMPPB-CDG, DPM1-CDG, DPM2-CDG, DPM3-CDG'dir. Bu hastalıklarda kli-

nik bulguların ciddiyeti, etkilenen gen ve altta yatan mutasyonun çeşidine göre değişiklik gösterir.

Erken başlangıçlı epileptik ensefalopatiler birçok CDG tipinde görülmektedir (Tablo 9.74). Bu klinik tablolarla CDG'ler mutlaka ayırıcı tanıda bulundurulmalıdır. PIGA-CDG'de erken infantil myoklonik epilepsi, PIGA-CDG ve PIGQ-CDG'de Ohtahara sendromu, ALG13-CDG, DOLK-CDG, DPAGT1-CDG, SLC35A2-CDG,

Tablo 9.77 • PMM2-CDG'yi Düşündüren Laboratuvar Bulguları

Protrombin zamanında uzama
Faktör XI eksikliği
Antitrombin III eksikliği
Trombositoz
Tiroidin düzeylerinde azalma
TSH düzeyinde azalma
Karaciğer transaminazlarında artış
Proteinüri
Bakır, demir ve çinko eksikliği
Hipokolesterolemi
Hipoalbuminemi
IgA ve IgG düşüklüğü

likle görülmez. Özellikle ateşli dönemlerde olmak üzere ataklar şeklinde karaciğer disfonksiyonuna bağlı karaciğer transaminazlarında artış ve prokoagülan ve antikoagülan faktör düzeylerinde azalma görülür; ancak karaciğer yetmezliğine ilerlemez. Karaciğer transaminazlarındaki artış zamanla, özellikle de beş yaşından sonra tipik olarak azalır; fakat koagülopati yetişkinlik dönemine kadar devam eder.^{1,3,5,12}

İlerleyici retinitis pigmentoza, çocukluk çağında görülebileceği gibi yetişkinlik döneminde daha semptomatik hale gelir. Göz kaslarının tutulumuna bağlı olarak anormal göz hareketleri, alternan içe şaşılık görülür.^{1,3,5,12}

Bütün hormonal yollarda reseptörler ve agonist peptidler glikozillenir; bu nedenle birçok endokrinolojik sistemde bozukluklar gözlenmektedir. Hipotiroidi, TSH ve tiroksin düzeylerinde azalma ve hipotiroidizm rapor edilmiştir. Hipergonadotropik hipogonadizm görülebilmektedir. Kızlarda puberte gecikmesi veya yetersiz pubertal gelişme görülürken erkeklerde pubertal değişiklikler normal gerçekleşir; ancak yetişkinlik döneminde testosteron düzeyleri düşüktür ve testis boyutları küçüktür. Bazı hastalarda adrenal bezler de etkilenmiştir; kortizol ve transkortin düzeyleri düşük bulunur.^{1,3,5,12}

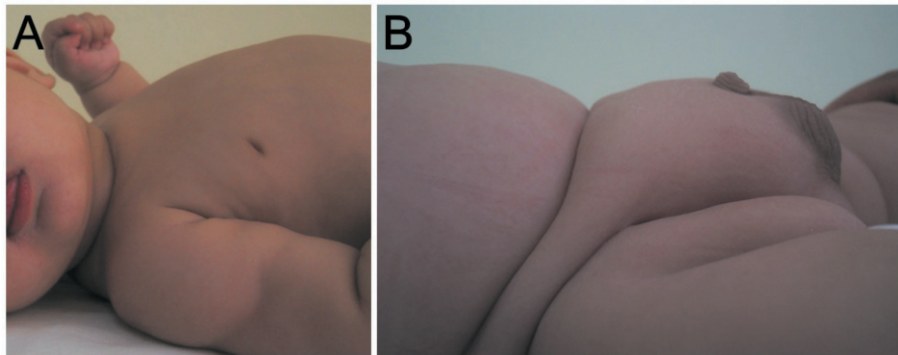
Renal, kardiyak ve iskelet sistem tutulumları daha seyrek olmak üzere görülür. Böbrek tutulumu seyrek görülür. Bazı hastalarda nefrotik sendrom, ilerleyici böbrek yetmezliği rapor edilmiştir. İntrauterin etkilenmeye bağlı olarak konjenital kistik böbrek görülebilmektedir. En sık kardiyak tutulum perikardiyal efüzyondur ve zamanla düzelir. Seyrek olarak olarak konjenital kalp hastalığı ve hipertrofik kardiyomiyopati rapor edilmiştir. Kırık riski fazla artmasa da radyolojik olarak osteopeni görülmektedir. Hipotoni çok belirgin ise süt çocukluğu dönemi sonrası eklem kontraktürleri gelişebilir. Çocukluk çağından başlayarak skolyoz ve kifoz fark edilir, trunkal kısalığa ve göğüs deformitelerine neden olur. Ekstremit deformiteleri yetişkinlikte önemli işlev bozukluğuna neden olur.^{1,5}

Mortalitesi yüksektir. Çocuklukta vakaların %25'i enfeksiyon ve organ yetmezlikleri ile kaybedilir. İleri yaşlarda nörolojik belirtiler ön plana çıkar. Erişkinlerin karakteristik bulguları, kötüleşme göstermeyen ataksi, stabil mental gerilik ve periferik nöropatidir. Erişkin dönemde hastaların çoğu tekerlekli sandalyeye bağımlıdır (Tablo 9.76).^{1,5}

PMI-CDG (MPI-CDG) (CDG-Ib)

Kromozom 15q24.1 bölgesinde yerleşmiş olan MPI genindeki mutasyonlar sonucu fosfomannoz izomeraz enzim eksikliği nedeniyle ortaya çıkan otozomal resesif bir hastalıktır. Fosfomannoz izomeraz enzimi, sitoplazmada bulunur ve fruktoz-6-fosfat (Fru-6-P)'ın mannoz-6-fosfat (Man-6-P)'a dönüştürülmesini katalizler. Man-6-P daha sonra Man-1-P'a dönüştürülür. Man-1-P, GDP-Man sentezi için substrattır. Glikanın yapılandırma sürecinde gerekli mannozlar GDP-P-Man ve dol-P-Man'dan alınır.^{1,3,5,12}

İlk olarak 1986 yılında tanımlanmış, bugüne kadar yaklaşık 25 hastada gösterilmiştir. Tedavi edilebilen bir CDG tipi olması ve nörolojik bulguların olmayışı ile diğer CDG tiplerinden ayrılır. Ana olarak hepatik-intestinal bulgular görülür. Protein kaybettirici enteropati-hepatik fibrozis sendromu olarak da anılmaktadır. Bugüne kadar 20'den fazla hasta rapor edilmiştir. Semptom ve bulgular hayatın birinci yılında kusma, karın ağrısı, protein kaybettirici enteropati, rekürren trombozlar, gastrointestinal kanama, karaciğer hastalığı



Şekil 9.60 • PMM2-CDG'li hastada (A) içe dönük meme başı (inverted nipple) ve (B) pubik bölgede yağ yastıklıkları (pad'leri).

Glikan Analizi

CDG düşündürücü bulguları olan bütün vakalarda CDG'ler yönünden tarama yapılmalıdır. Günümüzde en sık kullanılan tarama testi N-glikozilasyon bozukluklarında transferrin izoformlarının, O-glikozilasyon bozukluklarında apolipoprotein C-III (apoC-III) izoformlarının araştırılmasıdır. Tarama yaklaşımında en güçlü yöntem glikan analizi gibi görünmektedir; ancak güvenilir ve daha kolay uygulanabilir bir yaklaşım bulunana kadar daha az özgül yöntemler kullanılmaya devam edilmektedir.^{1-3,9,22,25,26}

N-glikozilasyon Bozukluklarında Tanısal Yaklaşım

CDG N-glikozilasyon bozukluklarının tanısında, en sık olarak bir serum proteini olan transferrinin izoformlarının izoelektrik odaklama testi (transferrin isoelectrical focusing; TfIEF) ile değerlendirilmesi altın test olarak kabul edilmektedir. Glikozilasyonu tamamlanmış transferrinin normal glikozillenmiş yapısı ve transferrin izoelektrik odaklamasında görünüm Şekil 9.63'de gösterilmiştir. Normal olarak transferrin, şekilde de görüldüğü gibi üzerinde ikişer sialik asit rezidüsünün eklendiği iki glikan yapı ile glikozillenir. Terminal grupları farklı olabildiğinden çeşitli transferrin izoformları saptanır. Transferrinin büyük çoğunluğu dört adet sialik rezidüsü içerir ve glikozilasyonu normal olarak tamamlanmış transferrin, tetrasialo-transferrin (tetrasialotransferrin) olarak isimlendirilir. Bunun haricinde daha az miktarlarda pentasialo-, trisialo-, disialo-, monosialo-transferrin yapıları normalde bulunmaktadır, ancak konjenital glikozilasyon bozukluklarında bu formların total transferrine oranlarında değişiklikler oluşmaktadır. Transferrin kullanarak konjenital glikozilasyon bozukluklarının tanısı transferrinin sialo formlarının oranlarının ve profillerinin çıkarılmasına dayanır. İzoelektrik odaklama testinde sialik asit rezidüleri azalan transferrinin negatif yükü artar ve elektroforezde katodal yöne doğru hareket eder. Transferrin sadece N-glikozilasyon bozukluklarının taramasında kullanılabilmektedir.^{1-3,5,15,20,25,26}

Bütün N-glikozilasyon bozukluğu olan hastalarda anormal transferrin izoform profili saptanmaz, hastaların

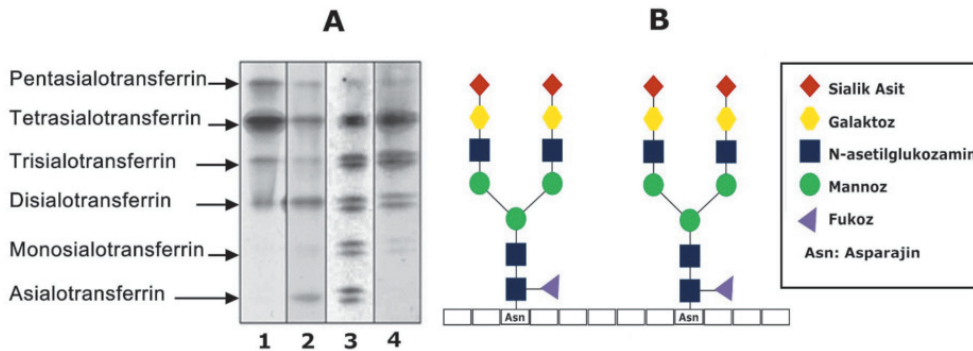
%25'inde normal bir profil görülür. TfIEF testi ile saptanabilen CDG tipleri Tablo 9.79'da özetlenmiştir. GCS1-CDG (CDG-IIb), SLC35C1-CDG (CDG-IIc) ve SLC35A1-CDG (CDG-IIIf) bozukluklarında normal profil bulunabilmektedir. PMM2-CDG (CDG-Ia)'de de normal transferrin paterni görülebilmektedir. Üç hatta altı aydan küçük hastalarda normal transferrin paterni görülebilmektedir.^{1-3,5,15,20,25,26}

CDG tip I bozukluklarında ve CDG tip 2 bozukluklarında serum transferrin izoformlarında farklılıklar vardır. Disialo- ve/veya asialotransferrinde orantısız artış, tetrasialotransferrinde azalmanın saptanması N-glikozilasyon Tip 1 bozukluklarını (CDG-Tip 1) düşündürür. CDG tip 1 profilinin saptanması, glikan yapının oluşturulmasında bozukluk veya sitozolde veya ER'da dolikol-bağlı glikan sentezinde veya transferinde bozukluğu gösterir.

CDG tip 2'de ise iki farklı profil saptanır: trisialo-, monosialotransferrinde artış, tetrasialotransferrinde azalma veya trisialo-, monosialo-, asialo-transferrinde artma ve tetrasialotransferrinde azalma. CDG tip 2 profili, glikan yapının protein üzerine aktarıldıktan sonra, Golgi cisimciğinden salınıncaya kadar olan işleme bozukluğu olduğunu gösterir.^{1-3,5,15,20,25,26}

Testte pozitiflik saptandığı durumlarda artefakt, transferrin varyantları, sekonder CDG'ye yol açan durumlar (galaktozemi, hereditör fruktoz intoleransı), son iki hafta içerisinde alkol kullanımı ve bakteriyel sialidaz varlığı dışlanmalıdır. Karaciğer tutulumu olduğu için anormal transferrin izoform paterni saptanması nedeniyle yanlışlıkla CDG tanısı ile izlenen galaktozemi hastalar vardır.^{1-3,5,15,20,25,26}

Serum transferrin izoform analizinde CDG tip 1 profili (asialo- ve disialotransferrinde artış, tetrasialotransferrinde azalma) saptandığında lökositler veya fibroblastlarda fosfomannomutaz II (PMM2) ve fosfomannoz izomeraz (MPI) enzim aktivitelerinin ölçümü yapılmalıdır. Bu enzim aktiviteleri normal bulunduğu fibroblastlarda lipid-bağlı oligosakkarid (LLO) tiplendirmesinin yapılması önerilmektedir. Bir veya daha fazla olgunlaşmamış N-glikan ara ürünleri saptanırsa bir sonraki aşamada artmış olan N-glikan yapıya göre yapılacak



Şekil 9.63 • A: Transferrin izoelektrik odaklama testi - Horizontal **1.** Normal transferrin (normal olarak dört adet sialik asit rezidüsü bulunur), **2.** CDG Tip I Profil (asialo- ve disialotransferrinde artış, tetrasialotransferrinde azalma), **3.** Asialo CDG Tip 2 profil (asialo-, disialo-, trisialo-transferrinde artış, tetrasialotransferrinde azalma), **4.** Disialo CDG Tip 2 profil (disialo- ve trisialotransferrinde artış, tetrasialotransferrinde azalma), **B:** Transferrinin üzerinde eklenmiş dört adet sialik asit rezidüsü ile normal glikolize yapısı.

Tablo 9.81 • Mitokondriyal Hastalıklarda Sistem Tutulumları

Etkilenen Organlar	Bulgular
Santral sinir sistemi	Apne atakları, hipotonisite, miyoklonus, spastisite, mental gerilik, inme, nöbetler, hemikranial baş ağrıları, migren demans, nöropsikiyatrik bozukluklar
Periferik sinir sistemi	Nöropatik ağrı, refleks kaybı, aşırı terleme veya ter yokluğuna bağlı ısı regülasyonuna ait problemler
Kas	Güçsüzlük, kas ağrıları, hipotoni, tekrarlayan miyoglobinüri, egzersiz intoleransı
Kalp	Kardiyomiyopati (hipertrofik-dilate), ileti bozuklukları (WPW), konjestif kalp yetmezliği
Böbrek	Tübülopati, Fanconi sendromu, tübülointerstisyel nefrit, hemolitik üremik sendrom
Gastrointestinal sistem	Pankreas yetmezliği, kabızlık, gastrointestinal problemler (gastroözefageal reflü, gastrik boşalmada gecikme, kabızlık, psödoobstrüksiyon vb.), villöz atrofi.
Göz	Retinitis pigmentosa, pitozis, göz hareketlerinde kısıtlılık, çift görme, katarakt, optik atrofi
Karaciğer	Kolestaz, karaciğer yetmezliği
İşitme	İşitme azlığı, aminoglikozidin indüklediği ototoksisite
Deri	Pigmentasyon, kuru-kalın-hassas deri, kıllanma artışı
Kemik iliği	Sideroblastik anemi, pansitopeni, trombositopeni,
Endokrin	Çoklu hormon eksikliği, diyabet, hipoparatiroidi, adrenokortikotropin eksikliği, hiperaldesteronizm, infertilite, çoklu hormon eksikliği
Diğer sistemler	Laktik asidoz, kilo kaybı, solunum problemleri

dan kaynaklanmaktadır. Periferik nöropati, ataksi, tremor, Parkinson benzeri bulgular, mental gerilik, katarakt, pigmenter retinopati, rabdomyoliz, hipogonadizm sık gözlenen klinik özellikler arasındadır. Aynı zamanda çoklu mutasyona bağlı gelişen bir varyantı ise 'Duyusal Ataksi Nöropati Dizatri Oftalmopleji'dir (SANDO).

Kearn-Sayre Sendromu

KSS; PEO, pigmenter retinopati, 20 yaştan önce başlangıç üçlüsü ve BOS proteinin 100 mg/dl'nin üstünde olması, serebellar ataksi veya kardiyak ileti bozukluklarından en az birisinin varlığı ile karakterize bir sendromdur. mtDNA'da tek büyük delesyon en sık gözlenen mutasyon olup izole PEO ya göre prognozu daha ciddi seyretmektedir. Hastalarda genellikle ileti bozukluklarından dolayı kardiyak pace gereksinimi olmaktadır.

Mitokondriyal Ensefalopati, Laktik Asidoz, İnme Benzeri Epizodlar (MELAS)

En sık gözlenen maternal kalımla geçen mitokondriyal hastalıklardan biridir. Ensefalopati, demans ve/veya nöbetler, 40 yaştan önce gözlenen inmeler, RRF, serebros-pinal sıvıda ve/veya kanda laktik asidoz varlığı ile karakterizedir. Diğer klinik bulgular migren benzeri baş ağrıları, tekrarlayan kusmalar, kas zayıflığı, egzersiz intoleransıdır. Biyokimyasal olarak kompleks I'de etkilenme vardır.

Miyoklonik Epilepsi ve 'Ragged Red' Lifler

MERRF, miyoklonus, jeneralize nöbetler, nöropati, ataksi ve kısa boy ile karakterizedir. Laktik asidoz kanda ve BOS'da belirgindir ve RRF'ler COX negatifdir. Dentat ve

inferior olivary çekirdekte nöron kayıpları, serebellar ve beyin sapı beyaz cevherde yaygın gliosis izlenmektedir. En sık MERRF mutasyonu nt-8344 de A/G değişikliğidir ve mitokondriyal protein sentezinde belirgin azalmaya neden olmaktadır. nt8344 değişiklikleri 'limb girdle' miyopati ve Leigh sendromunda da gözlenmektedir.

Leber'in herediter optik nöropatisi (LHON) körlüğün maternal olarak kalıtılan bir şekli olup ikinci veya üçüncü dekatta öncelikle tek gözde santral skotom şeklinde başlayan görme kaybı ile karakterizedir. ND 1 geninde nt-3460 ve 4160, ND 4 geninde 11778 ve ND 6 geninde 14484 değişiklikler önemlidir. Bütün mutasyonlar kompleks I'de yer almakta ve kompleks I aktivitesinde azalmaya neden olmaktadır. Serbest oksijen radikali üretimine neden olan kompleks I ve ubikinon arasındaki etkileşimi etkileyen mutasyonlarda bu tabloya neden olabilmektedir.²³

Mitokondriyal Nörogastrointestinal Ensefalomiyopati

MNGİE mtDNA'da çoklu delesyonlar ve deplesyonlar ile karakterize otozomal resesif bir hastalıktır. PEO ile ciddi gastrointestinal hareket bozukluğu, periferik nöropati, yaygın lökoensefalopati ile karakterizedir. Başlangıç yaşı genellikle geç çocukluk olup ölüm 40'lı yaşlarda gözlenmektedir. İskelet kası biyopsilerinde nöropati, mitokondriyal miyopati, RRF olmayan değişiklikler izlenir. MNGİE'ye neden olan kromozom timidin fosforilaza özel 22q13.32-qter, gen bölgesinde bulunmaktadır.²⁴

Tablo 9.82'de mitokondriyal hastalıkların klinik özellikleri verilmiştir.

Tablo 9.84 • Lizozomal Depo Hastalıklarının Sınıflaması (Biriken Ana Materyale Göre Sınıflama)^{2,8}

Hastalık	Enzim Eksikliği	Biriken Materyal	Gen ve Lokus	Tarama Testi	Tanı Testi	Prenatal Tanı
Mukopolisakkaridozlar						
MPS I	İduronidaz	DS, HS	<i>IDUA</i> 4p16.3	İdrar GAG	Lökosit enzim analizi	KVB
MPS II	İduronat-2-sülfataz	DS, HS	<i>IDS</i> Xq27-28	İdrar GAG	Plazma enzim analizi	KVB
MPS III						
IIIA	Heparan-N-sülfataz	HS	<i>SGSH</i> 17q25.3	İdrar GAG	Lökosit enzim analizi	KVB
IIIB	N-asetil glukozaminidaz	HS	<i>NAGLU</i> 17q21	İdrar GAG	Plazma enzim analizi	KVB
IIIC	Asetil CoA glukozamin N asetil transferaz	HS	<i>HGSNAT</i> 8p11	İdrar GAG	Lökosit enzim analizi	KVB
IIID	N-asetil-glukozamin-6-sülfataz	HS	<i>GNS</i> 12q14	İdrar GAG	Lökosit enzim analizi	KVB
MPS IV						
IVA	N-asetil galaktozamin-6-sülfataz	KS, CS	<i>GALNS</i> 16q24	İdrar GAG	Lökosit enzim analizi	KVB
IVB	β-Galaktozidaz	KS	<i>GLB1</i> 3p21-pter	İdrar GAG	Lökosit enzim analizi	KVB
MPS VI	N-asetil galaktozamin-4-sülfataz (arilsülfataz-B)	DS	<i>ARSB</i> 5q11-14	İdrar GAG	Lökosit enzim analizi	KVB
MPS VII	β-Glukuronidaz	HS, DS	<i>GUSB</i> 7q21	İdrar GAG	Lökosit enzim analizi	KVB
MPS IX	Hyaluronidaz	HA	<i>HYAL1</i> 3p21.3	-	Kültüre hücreler	?
Mukolipidozlar						
ML I	Nöraminidaz (sialidaz)	Sialik asit	<i>NEU1</i> 6p21.3	İdrar sialik asit	Kültüre hücreler	Kültüre hücreler
ML II	Transferaz	Çok fazla materyal	<i>GNPTAB</i> 12q23.3	İdrar oligosakkaridler	Plazma enzim düzeyi	Kültüre hücreler veya AS
ML III	Transferaz	Çok fazla materyal	<i>GNPTAB</i> 12q23.3	İdrar oligosakkaridler	Plazma enzim düzeyi	Kültüre hücreler veya AS
IIIC	Transferaz δ-alt ünitesi	Çok fazla materyal	<i>GNPTG</i> 16p13.3	İdrar oligosakkaridler	Plazma enzim düzeyi	Kültüre hücreler veya AS
ML IV	TRP	?	<i>TRPML1 (MCOLN1)</i> 19p13.2-13.3	-	DNA	DNA

(Devam ediyor)

Tablo 9.89 • Enzim Tedavisi Klinik Uygulama Aşamasında Olan Lizozomal Depo Hastalıkları^{17,23}

Hastalık Adı	Alt Tipi	Rekombinan Enzim, Jenerik ve/veya Ticari Adı	FDA/EMA Onayı veya Klinik Çalışma Durumu	Önerilen Doz	İnfüzyon İlişkili Reaksiyonlar (%)	IgG Antikor (%)
Gaucher hastalığı	Tip I	β-Glukoserebrosidaz: imiglucerase (Cerezyme®, Genzyme Corporation)	1991 (US) 1997 (EU)	1.6 mg/kg (15-60 Ü/kg)	İki haftada bir 13.8	15
		β-Glukoserebrosidaz: velaglucerase alfa (VPRIV®, Shire HGT)	2010 (US ve EU)	1.6 mg/kg (15-60 Ü/kg)	İki haftada bir 52	1.9
		β-Glukoserebrosidaz: taliglucerase alfa (Uplryo®, Protalix Biotherapeutics)	2012 (US)	1.6 mg/kg	İki haftada bir ?	?
Fabry hastalığı	Klasik ve geç başlangıçlı şekil	α-Galaktosidaz A: agalsidase beta (Fabrazyme®, Genzyme Corporation)	2001 (EU) 2003 (US)	1 mg/kg	İki haftada bir 50-55	68
		α-Galaktosidaz A: agalsidase alfa (Replagal®, Shire HGT)	2001 (EU)	0.2 mg/kg	İki haftada bir 52	64
MPS I	Hurler, Hurler-Scheie, Scheie	α-L-Iduridaz: laronidase (Aldurazyme®, BioMarin Pharmaceutical/Genzyme Corporation)	2003 (US ve EU)	0.58 mg/kg (100 Ü/kg)	Haftada bir 32*	97*
MPS II	Ağır ve hafif şekil	Iduronat-2-sülfataz: idursulfase (Elaprase®, Shire HGT)	2006 (US) 2007 (EU)	0.5 mg/kg	Haftada bir 15	47
MPS IV	Tip A	N-Asetilgalaktozamin-6-sülfataz: GALNS (Vimizim®, BioMarin Pharmaceutical)	2014 (US) 2014 (EU)	2 mg/kg	Haftada bir ?	?
MPS VI	-	N-Asetilgalaktozamin-4-sülfataz: galsulfase (Naglazyme®, BioMarin Pharmaceutical)	2005 (US) 2006 (EU)	1 mg/kg	Haftada bir 54.5	97
Pompe hastalığı	İnfanıl başlangıçlı şekil	Asit α-glukozidaz: alglucosidase alfa (Myozyme®, Genzyme Corporation)	2006 (US ve EU)	20 mg/kg	İki haftada bir 51	95
	Geç başlangıçlı şekil (juvenil ve erişkin)	Asit α-glukozidaz: alglucosidase alfa (Lumizyme®, Genzyme Corporation)	2010 (US)	20 mg/kg	İki haftada bir ≥ 5	100

*Hurler-Scheie ve Scheie hastalarında.

FDA: 'Federal Drug Administration', EMA: 'European Medicines Agency', US: ABD, EU: Avrupa

olarak eklemlerde hipermobilité ve hiperekstansiyon görülür. Atlanto-aksiyal subluksasyon ile birlikte gözlenen odontoid displazi hastalarda akut ya da kronik spinal kord kompresyonuna yol açmaktadır. Bu nedenle bu hastalarda servikal miyelopati gelişmeden önce posterior spinal füzyon ile üst servikal omurganın stabilize edilmesi hayat kurtarıcı olabilir. Morquio tip IVB'de ise (tip IVB, β -galaktosidaz eksikliği, *GLB1* gen, 3p21-cen) klinik bulgular tip A'ya göre daha hafiftir. Tip IVA'da erişkin boy genellikle 125 cm'den kısa iken, IVB'de 150 cm'den büyük olup iskelet bulguları daha hafiftir. İdrarda genellikle keratan sülfat birikimi gözlenir. Ancak az sayıda hastada idrarda keratan sülfat atılımı izlenmemiştir.^{8-10,15-19}

Maroteaux-Lamy Sendromu (Tip VI)

Otozomal resesif geçişli olup geni 5q13-14'de yerleşiktir. Tip VI mukopolisakkaridozda (N-asetilgalaktozamin-4-sülfataz eksikliği veya arilsülfataz B eksikliği, Maroteaux-Lamy Sendromu) somatik özellikler tip I'e benzemekle birlikte nörolojik bulgular hafiftir ve zeka genellikle korunur (boy kısalığı, eklem hareket kısıtlılığı ve kontraktürleri, herniler, korneal bulanıklık, işitme kaybı, hepatosplenomegali, kalp tutulumu ve dizostozis multipleks). İdrarda dermatan sülfat atılımı gözlenir.^{8-10,15-19}

Sly Sendromu (Tip VII)

Otozomal resesif geçişli ve enzimi kodlayan gen 7q21-22'ye lokalize olup, sıklığı 1/300.000 olarak bildirilmiştir. Tip VII mukopolisakkaridozda (β -glukuronidaz eksikliği, Sly Sendromu, klinik bulgular tip I'e benzerlik gösterip, vakalar arasında belirgin klinik değişkenlik gözlenmektedir. En sık klinik tablolardan birisi de ölümcül non-immün hidrops fetalistir ve uterusu saptanabilir. Hastalığın ağır şekline sahip yenidoğanlar birkaç ay yaşayabilir ve zamanla deride sertlik, visseromegali, dizostozis multipleks gelişir. Yenidoğan döneminden başlayarak periferik yaymada lenfositlerde kaba granüllerin görülmesi (Alder-Reilly granülleri) dikkat çekicidir. Hafif şekillerinde, hafif iskelet bulguları yanında normal zeka ve sağlam bir kornea görülebilir. Glikozaminoglikanlardan dermatan ve heparan sülfat birikimi gözlenmektedir.^{8-10,15-19}

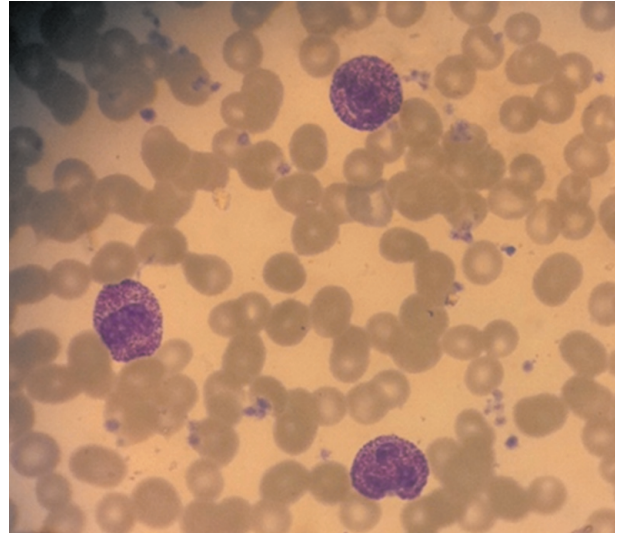
Natowicz Sendromu (Tip IX)

Otozomal resesif geçişlidir. En yeni mukopolisakkaridoz olan Tip IX (hyaluronidaz eksikliği, 3p21.3-p21.2, Natowicz Sendromu) sadece bir vakada gösterilmiş olup, 14 yaşındaki bu kız vakada ileri derecede kısa boy ve bilateral periartiküler nodüler yumuşak dokukitleleri bildirilmiştir. Eklem hareketleri ve zeka normal olup, her iki asetabulada küçük erozyonlar tek radyolojik bulgusudur.^{8-10,15-19}

Mukopolisakkaridozlarda Yaklaşım

Tanısal Testler

Mukopolisakkaridozlarda tanı, hastalıktan şüphelenilmesi ile başlar. Ön tanı fizik inceleme, periferik yayma (Alder-Reilly granülleri) ve radyolojik bulgular (dizostozis multipleks) ile desteklendiği takdirde, idrarda gliko-

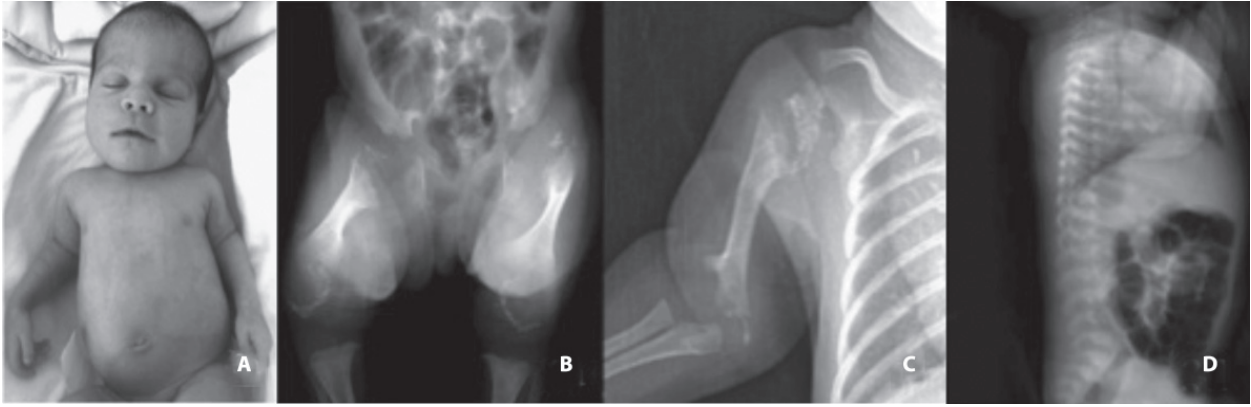


Şekil 9.71 • Tip VII mukopolisakkaridoz (Sly sendromu) tanısı alan bir hastanın periferik yaymasında lökositlerde kaba granüller (Alder-Reilly granülleri).¹⁶

zaminoglikan varlığı ve atılımının araştırılması ile atılan glikozaminoglikanın tipinin belirlenmesi aşamasına geçilir (Şekil 9.71-73). Yarı-kantitatif spot testler ile idrarda glikozaminoglikan varlığının saptanması oldukça kolay ve hızlı bir yöntem olmasına karşın güvenilirliği yüksek olmayıp tip III ve IV hastalarında negatif olabilir. Tip XI'li hastaların idrarlarında artmış glikozaminoglikan atılımı gözlenmez. İdrarda atılan glikozaminoglikanların miktarlarının kantitatif olarak belirlenmesi için de çeşitli yöntemler bulunmaktadır. İdrarda iki boyutlu elektroforez ile farklı glikozaminoglikan tipleri rahatlıkla ayırt edilebilir. Örnek olarak idrar mukopolisakkarit elektroforezinde dermatan ve heparan sülfat atılımı tip I, II, VII'yi; heparan sülfat atılımı tip III'ü; keratan sülfat atılımı tip IV'ü (ancak GM1 gangliosidoz'da da olabilir) düşündürür. Özellikle ileri yaştaki hastalarda ve hafif vakalarda tüm tarama testlerinin yanlış negatif sonuç verebileceği unutulmamalıdır. Mukopolisakkaridozlarda kesin tanı enzim analizi ile konulmaktadır. Mukopolidoz ve oligosakkaridozlarda, mukopolisakkaridoza benzer klinik ve radyolojik özellikler görülebilir ancak bu hastalıklarda idrarda glikozaminoglikan miktarında artış gözlenmez.^{8-10,15-19}

Tedavi ve Prognoz

Mukopolisakkaridozlu hastalara tedavi yaklaşımında multidisipliner yaklaşımın önemi çok büyüktür. Vakalar bu hastalığın tanı ve izleminde özelleşmiş deneyimli merkezlerde izlenmelidir. Semptomatik tedavide uyku ve davranış bozukluklarının (tip III mukopolisakkaridoz örneğinde melatonin ve risperidone kullanılması gibi) tedavisi özellikle merkezi sinir sistemini tutan tiplerde önem taşımaktadır. Orta ve ileri derecede kapak yetmezliklerinde ACE inhibitörleri, sistolik disfonksiyonda inotrop ajanlar ve diüretikler kullanılabilir. Glukom için antihipertansif göz damlaları önerilir. Orta ve ileri dere-



Şekil 9.76 • Rizomelik kondrodizplazi punktata tanısı konan bir hastada: **A.** bilateral üst ekstremitelerin proksimalindeki kısalık (rizomeli) ve dismorfik yüz özellikleri (geniş ve belirgin alın, semer burun); **B.** Bilateral femurlarda kısalık ve metafizyel genişleme; **C.** Humerusta kısalık ve epifizlerinde noktasal tarzda kalsifikasyon odakları; **D.** Yan grafide vertebra gövdelerinde izlenen koronal kleftler.¹³

klirik olarak birbirinden ayırt edilemez. Klasik RKDP kliniğinde, dismorfik yüz özellikleri (burun kökü basıklığı, semer burun, hipertelorizm), katarakt (%72), boy kısalığına neden olan ekstremitelerin proksimal bölge-lerinde belirgin kısalık (rizomeli), eklem kontraktürleri, ciddi büyüme geriliği ve psikomotor gerilik gözlenir (Şekil 14.76). En iyi yenidoğan döneminde görülebilen epifizlerin hyalin kıkırdaklarında kalsifik noktalanmalar ve vertebra gövdelerinde koronal yarıklanma (kleftler) önemli özellikleridir, ileri yaşlarda kemikleşmeye bağlı kaybolur. Koronal kleftlerin nedeni, embriyonik duraklama sonrası kıkırdak yapı ile doldurulmaya bağlıdır. Radyolojik olarak, ekstremitelerin proksimal kemiklerinde kısalık, metafizyel genişleme, uzun kemik epifizlerinde noktasal tarzda kalsifikasyon odakları ve yan vertebra grafilerinde vertebra gövdelerinde koronal kleftler gözlenir (Şekil 14.76). Hastaların %25'inde yaygın iktiyozis benzeri eritroderma gözlenebilir. Hastalığın ayırıcı tanısında normal zeka ile giden Conradi-Hünermann sendromu gibi kondrodizplazi punktatanın diğer tipleri de düşünülmelidir.^{2,6,13}

X'e Bağlı Adrenolökodistrofi: Peroksizomal hastalıkların en yaygın şeklidir. Hastalık 24 veya daha fazla karbon zincir uzunluğu olan doymuş çok uzun zincirli yağ asitlerinin dokularda birikimi sonucu, adrenal korteksi ve sinir sisteminin beyaz cevherini tutan ilerleyici işlev bozukluğuna yol açan bir hastalıktır. Hastalığın üçü çocukluk döneminde ortaya çıkan beş farklı fenotipi mevcuttur. Tüm tiplerde özellikle ilk 3-4 yıl gelişim genellikle normaldir.

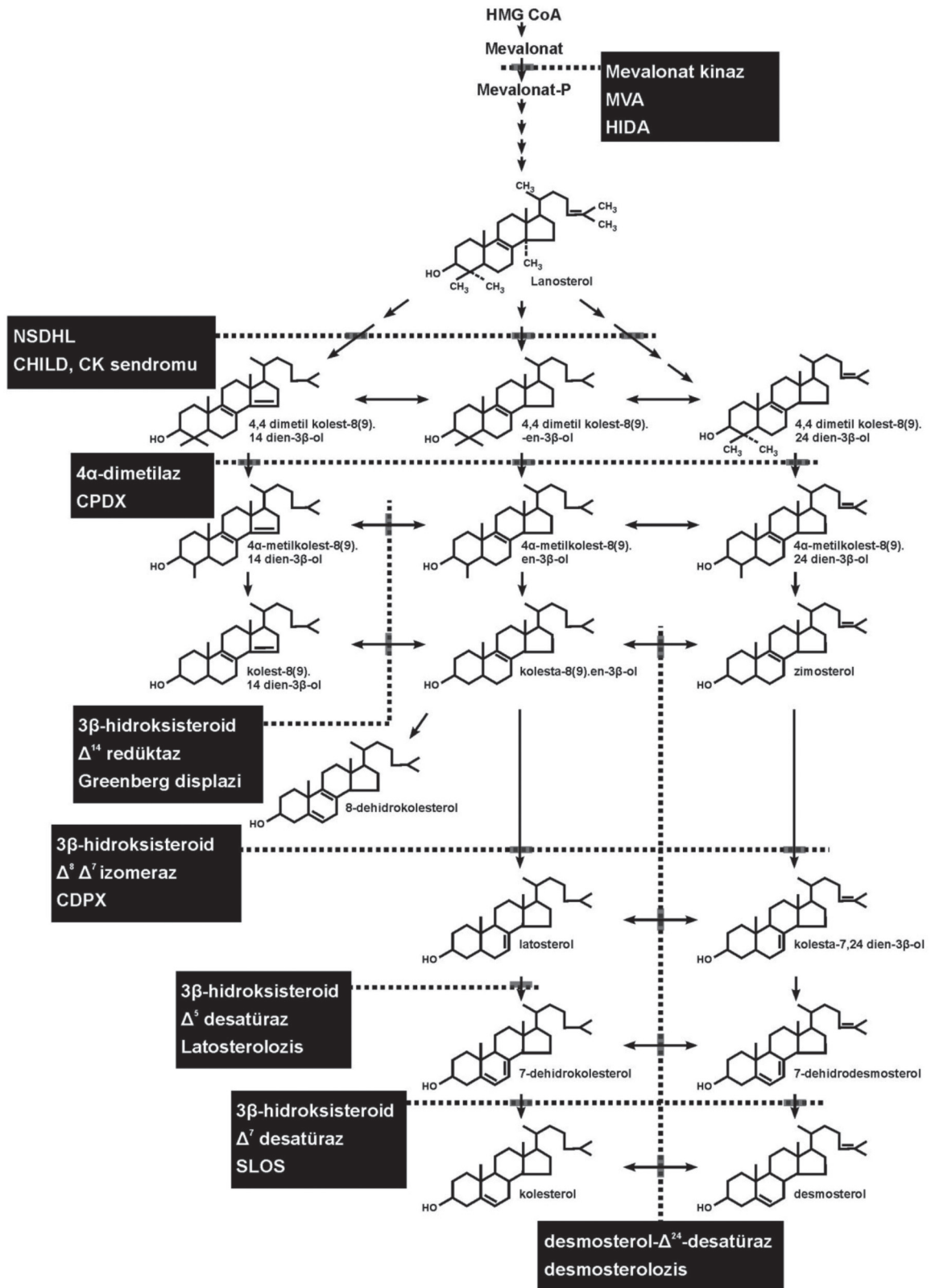
Çocukluk çağı serebral tip ALD: Tüm tipler arasında en sık (%40) ve en ciddi görülen tiptir. Hastalığın başlangıcı genellikle 5-12 yaşlar arasında, hiperaktivite gibi davranış değişiklikleri, dikkat eksikliği veya okul başarısında gerileme gibi nörolojik semptomlar ile olur. Görsel-mekansal kayıp ve/veya merkezi işitme kaybına bağlı olarak başlayan bu bulguları zamanla ciddi işitme ve görme bozuklukları, serebellar ataksi ve kuadripleji gibi bulgular izler. Bazı hastalar ise, nöbetler, strabismus, tek

tarafli kitle lezyonları veya intrakranial basınç artışı bulguları ile gelebilirler. Adrenal yetmezliğe bağlı olarak ACTH'ya bozulmuş kortizol yanıtı nedeniyle, hipoglisemi, tuz-kayı atakları ve hastaların %85'inde hiperpigmentasyon görülür. Başlangıç semptomlarından sonra birkaç yıl içinde spastisite, paralizi, işitme ve görme kaybı, konuşma ve yutma yeteneğini kaybetme geliştiren hastalar vejetatif (bitkisel) bir hayat sürdürür. Yaşam süreleri birkaç yıl olabileceği gibi, yoğun tıbbi destek ile 10 yıldan fazla da sürebilir.

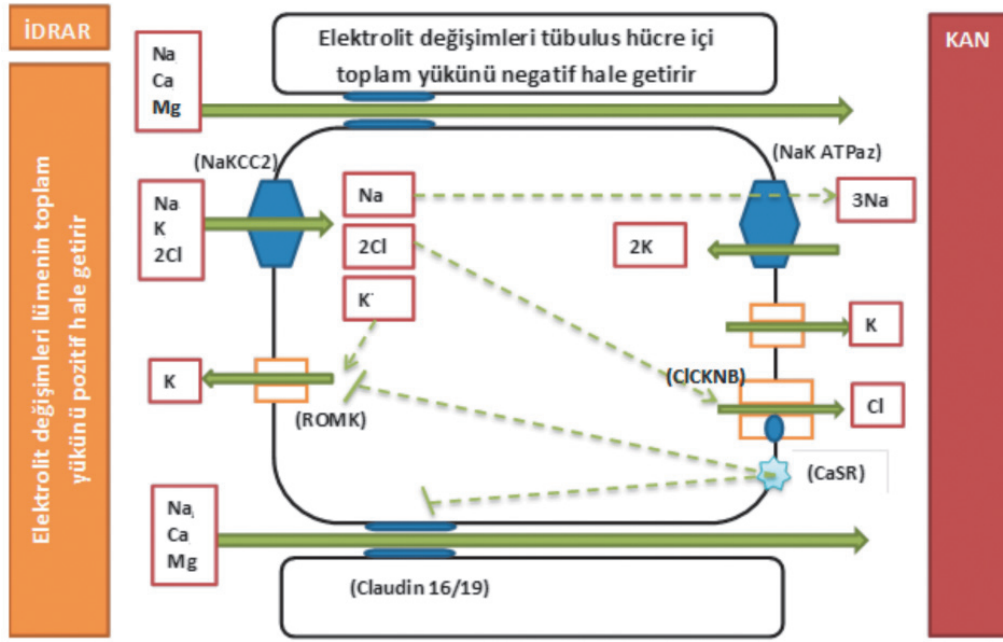
Adolesan ALD: Hastalarında, ilk nörolojik bulgular 10-21 yaşlar arasında ortaya çıkar ve bulgulardaki ilerleme yavaş seyirlidir. Hastaların yaklaşık %10'u status epileptikus, adrenal krizler, ensefalopati veya koma atakları ile gelebilir.

Adrenomiyelonöropati (AMN): ALD'nin geç ergenlik veya ergenlik döneminde gözlenen fenotipidir. Erişkin ALD olan erkek hastaların (20-50 yaş) %60'ı ve heterozigot kadın ALD hastaların (40 yaş üstü) %60'ı etkilenir. Her iki cinsiyette de, spinal korddaki dejenerasyona bağlı olarak ilerleyici spastik paraparezi gözlenir. AMN olan erkek hastaların %20'inde genellikle 25-30 yaş arasında serebral demiyelinasyon gözlenir, bu risk 45 yaşından sonra belirgin olarak artar. Erkek hastalarda ergenlik döneminde başlayan seyrek saç şikayeti görülebilir. Adrenal yetmezlik ise, belirgin klinik bulgular olmadan erkek hastaların yaklaşık üçte ikisinde mevcuttur. Heterozigot kadın hastalarda serebral dejenerasyon daha seyrektir ve daha geç yaşta gözlenirken, adrenal yetmezlik ise %1'den daha az görülür.¹³⁻¹⁵

Bir kısım hastada, nörolojik tutulum olmaksızın primer adrenal yetmezlik görülebilir. Çoğu yaygın olarak 5-7 yaşta başlamakla birlikte herhangi bir yaşta görülebilir. Addison hastalığı olan erkek hastaların %2'inde ALD'nin biyokimyasal bozukluğu saptanmıştır. "Sadece Addison" fenotipi olan bu durumda, hastaların bir kısmında göze çarpmayan nörolojik bulgular gözlenir ve bunların çoğunda erişkin dönemde AMN gelişir.^{6,14,16,17} Asemptomatik ALD hastalarında, genetik olarak olarak defekt olmakla birlikte, nörolojik veya endokrinolojik



Şekil 9.78 • Kolesterol sentez yolağında enzim eksiklikleri ve ilişkili klinik sendromlar.



Şekil 9.94 • Henle kulpu kalın çıkan kolunda magnezyum Emilimi.

1.9 mEq/L; 0.62-0.94 mmol/L) iken, intraselüler ortamda bu düzey 7 mEq/L'ye yükselir.

Magnezyum dengesi, bu katyonun ince bağırsaklardaki Emilimi ve böbreklerdeki atılımına bağlıdır. Günlük elemental Mg ihtiyacı 3.6-4.8 mg/kg (0.15-0.2 mmol/kg) olarak hesaplanabilir. RDA (Recommended Daily Allowance) önerilerine göre günlük alınması gereken Mg^{+2} miktarı 1-3 yaş için 80 mg, 4-8 yaş için 130 mg olmalıdır. Daha büyük erkek ve kız çocuklarında (9-13 yaş) gereken günlük miktar 240 mg iken, bu yaş sınırından sonra gerekli Mg^{+2} miktarı 320 mg olarak belirlenmiştir. Diyetle alınan magnezyumun yarısı jejunum ve ileumdan emilir. Öte yandan 40 mg/gün Mg^{+2} bağırsaklara salınır ve yalnızca 20 mg magnezyum bağırsaklardan geri emilir. İnce bağırsaklardaki Mg^{+2} Emilimi, paraselüler olarak basit difüzyon (%90) ile veya aktif olarak (%10) Mg^{+2} geçirgen iyon kanalı TRPM6 ve TRPM7 ile transelüler yoldan gerçekleştirilir.⁶⁵ Paraselüler Emilim için gerekli gradient bağırsak lümenindeki yüksek Mg^{+2} konsantrasyonu ile sağlanır. İleum ve jejunumda bulunan sıkı bağlantılardaki claudin (CLDN) 1,3,4,5 ve 8 ekspresyonunun düşük olması paraselüler absorpsiyona olanak tanır.⁶⁵ Magnezyumun bağırsaktan Emilimi, Mg^{+2} ile kompleksler oluşturan serbest yağ asitleri, lifler, fitatlar, fosfat ve oksalatlarının varlığında, bağırsak motilitesinin arttığı durumlarda ve kalsiyum ile azalır. Etkileri sınırlı olsa da vitamin D ve paratiroid hormon (PTH) ile bağırsaktan Mg^{+2} Emilimi artar. Ayrıca diyetteki Mg^{+2} alımında azalma olması durumunda aktif transport sistemi aktive olarak bağırsaktan emilen Mg^{+2} miktarını artırabilir.

Magnezyumun düzeyinin regülasyonundan esas olarak böbrek tübülüsleri sorumludur. Ekstraselüler magnezyumun %70-80'i ultrafiltrasyona uğrar. Filtre edilen

Mg^{+2} %15-25 oranında proksimal tübülustan pasif olarak emilir. Magnezyumun tübüler Emiliminin büyük kısmı (% 65-75) Henle kulpu kalın çıkan kolundan paraselüler olarak CLDN 16/19 aracılığı ile gerçekleştirilir. Distal tübülusun Mg^{+2} Emilimdeki katkısı %5-10 kadardır ve bu tübülustaki transelüler Emilim için TRPM6 kanalları kullanılır. Böylece filtre edilen magnezyumun yalnızca %1-3 kadarı salınır.

Henle kulpu kalın çıkan kolunda oluşan transepitelial Mg^{+2} Emilimi, paraselüler yoldan ve pasif olarak gerçekleştirilir (Şekil 9.94). Bu Emilime olanak tanıyan güç, lümen pozitif transelüler voltajdır. Bu pozitif voltaj, apikal membrandaki NaCl Emilimi ve potasyum döngüsü tarafından oluşturulur. Lümenin pozitif yükü Mg^{+2} ve kalsiyumun pasif Emilimi için gerekli olan elektriksel gradienti sağlamış olur. Öte yandan, Henle kulpu kalın çıkan kolunda, iki değerlikli katyonlar için seçici bir geçirgenlik söz konusudur. Hücreler arası sıkı bağlantı proteinlerinden CLDN16 ve CLDN19 bu seçici geçirgenliği sağlar. Claudin molekülünün seçici geçirgen olmasını sağlayan temel faktörler, proteinin ilk ekstraselüler kulpunda bulunan amino asitlerin oluşturduğu elektrostatik etkiler ve bu molekülün yüksek kompozisyonel (cis/trans) değişkenliğidir.⁶⁶

Magnezyum Emiliminin selektif regülasyonu distal tübülüs hücrelerinde yapılır ve bu regülasyon idrara atılan magnezyum miktarını belirlemede önemli bir role sahiptir (Şekil 9.95). Distal tübülüs hücreleri, magnezyumu transelüler yoldan, aktif transportla geri emerler. Magnezyum hücre içine selektif bir iyon kanalı olan TRPM6 aracılığı ile girer. Magnezyumun TRPM6 iyon kanalından geçişi transmembran negatif elektriksel potansiyel tarafından sürdürülür. Transmembran negatif elektriksel potansiyel, NaCl kanalının lümeninden Na^{+}



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

KARTAL ŞUBE

Cevizli Mahallesi Denizer Cad.
No:19/C Kartal/İstanbul
Tel&Faks: (0216) 546 03 47



Türkiye'nin her yerinden...

0505 734 13 13



ISBN 978-975-277-665-4



9 789752 77665 4