

AKADEMİSYEN YAYINEVİ
BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR KİTABI
2018

ÇOCUK SAĞLIĞI
VE HASTALIKLARI

Editör
Cengiz YAKINCI



AKADEMİSYEN
KITABEVI

© Copyright 2018

Bu kitabın, basım, yayın ve satış hakları Akademisyen Kitabevi A.Ş.'ne aittir. Anılan kuruluşun izni alınmadan kitabın tümü ya da bölümleri mekanik, elektronik, fotokopi, manyetik kağıt ve/veya başka yöntemlerle çoğaltılamaz, basılamaz, dağıtılamaz. Tablo, şekil ve grafikler izin alınmadan, ticari amaçlı kullanılamaz. Bu kitap T.C. Kültür Bakanlığı bandrolü ile satılmaktadır.

ISBN

978-605-258-072-1

Yayın Koordinatörü

Yasin Dilmen

Kitap Adı

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları

Sayfa ve Kapak Tasarımı

Akademisyen Dizgi Ünitesi

Editör

Cengiz YAKINCI

Yayıncı Sertifika No

25465

Baskı ve Cilt

Bizim Dijital Matbaacılık
ANKARA/2018

DOI

10.37609/akya.1476

GENEL DAĞITIM

Akademisyen Kitabevi A.Ş.

Halk Sokak 5 / A

Yenişehir / Ankara

Tel: 0312 431 16 33

siparis@akademisyen.com

www.akademisyen.com

ÖNSÖZ

Akademisyen Yayınevi yöneticileri, yaklaşık 30 yıllık yayın tecrübesini, kendi tüzel kişiliklerine aktararak uzun zamandan beri, ticarî faaliyetlerini sürdürmektedir. Anılan süre içinde, başta sağlık ve sosyal bilimler, kültürel ve sanatsal konular dahil 750 kitabı yayımlamanın gururu içindedir. Uluslararası yayınevi olmanın alt yapısını tanımlayan Akademisyen, Türkçe ve yabancı dillerde yayın yapmanın yanında, küresel bir marka yaratmanın peşindedir.

Bilimsel ve düşünsel çalışmaların kalıcı belgeleri sayılan kitaplar, bilgi kayıt ortamı olarak yüzlerce yılın tanıklarındır. Matbaanın icadıyla varoluşunu sağlam temellere oturtan kitabın geleceği, her ne kadar yeni buluşların yörüngesine taşınmış olsa da, daha uzun süre hayatımızda yer edineceği muhakkaktır.

Akademisyen Yayınevi, kendi adını taşıyan “**Bilimsel Araştırmalar Kitabı**” serisiyle Türkçe ve İngilizce olarak, uluslararası nitelik ve nicelikte, kitap yayımlama sürecini başlatmış bulunmaktadır. Her yıl Mart ve Eylül aylarında gerçekleşecek olan yayımlama süreci, tematik alt başlıklarla devam edecektir. Yaklaşık 30 kitapla başlayan bu süreci destekleyen tüm hocalarımıza ve arka planda yer alan herkese teşekkür borçluyuz.

Akademisyen Yayınevi A.Ş.

İÇİNDEKİLER

Bölüm 1 Neonatal ve İnfantil Dönemin Epileptik Ensefalopatilerine Genetik Bir Bakış	1
<i>Dr. Öğr. Üyesi Tülay KAMAŞAK</i>	
Bölüm 2 Hutchinson-Gilford Progeria Sendromu	7
<i>Uzm. Nazlı Irmak GİRİTLİOĞLU</i>	
Bölüm 3 Çocuklarda Üst Gastrointestinal Sistem Kanamalarına Yaklaş	21
<i>Burcu GÜVEN</i>	
Bölüm 4 Çocukluk Çağı Trombositopenilerinin Önemli Bir Nedeni: İmmün Trombositopeni	29
<i>Dr. Öğt. Üyesi Gökçe Pınar REİS</i>	
Bölüm 5 Çocuklarda Fonksiyonel Kabızlık	35
<i>Dr. Öğt. Üyesi Mustafa Yaşar ÖZDAMAR</i>	
Bölüm 6 Anne – Çocuk Bağlanması	43
<i>Bayram DELEŞ</i>	
Bölüm 7 Ülkemizde Topuk Kanı İle Uygulanan Yenidoğan Taramalarına Bakış	53
<i>Doç. Dr. Gülçin YAPICI</i>	
<i>Arş. Gör. Dr. Aylin YENİOCAK TUNÇ</i>	

Bölüm 1

NEONATAL VE İNFANTİL DÖNEMİN EPİLEPTİK ENSEFALOPATİLERİNE GENETİK BİR BAKIŞ

Tülay KAMAŞAK¹

Giriş

Erken çocukluk döneminde görülen epileptik ensefalopatiler, genellikle 0-4 yaşları arasında ortaya çıkan, ilaca dirençli epilepsi, ısrarla izlenen elektroensefalografi (EEG) bozukluğu, bilişsel fonksiyonlarda bozukluk ve gerileme ile karakterize bir gurup sendromu tanımlamak için kullanılır. Son yıllarda genetik biliminin klinikte yaygın olarak kullanılabilir olması nedeni ile bu sendromların altında yatan genetik bozukluklar tanımlanabilir olmuştur. Epileptik ensefalopatilerde nöbetlerin %40'ı hayatın ilk üç yılında ortaya çıkmaktadır. International League Against Epilepsy (ILAE), epileptik ensefalopatileri serebral fonksiyonlarda belirgin gerilemeye yol açan epileptik bozukluklar olarak tanımlamaktadır (Engel, 2001, Hani & ark., 2017). Sadece epileptik nöbetler değil, devam eden EEG bozuklukları da bilişsel fonksiyonlardaki gerileme ile ilişkilidir.

Erken İnfantil Epileptik Ensefalopati, Ohtahara Sendromu

Ohtahara ve arkadaşları ilk defa 1976 yılında erken infantil epileptik ensefalopatileri tanımladılar (Lemke & Steffen, 2015) (Ohtahara, & ark., 1976). Hayatın ilk üç ayında ortaya çıktığı kabul edilse de genellikle hayatın ilk on gününde ortaya çıkan tonik spazmlar ve tipik burst-supresyon EEG paterni ile tanımlanır. Tonik spazmlar uykuda ve uyanıklıkta izlenebilir, bunun yanında, fokal motor nöbetleri de içeren çeşitli nöbet tipleri de görülebilir. Bu sendromun başlıca EEG bulgusu olan burst-supresyon paterni uyku ve uyanıklıkta izlenebilir.

Altında yatan en sık neden beynin konjenital malformasyonları (hemimegalensefali, porencefali, serebral atrofi, Aicardi sendromu, mammillar cisim agenezisi, linear nevus sendromu, serebral disgenezi, migrasyonel defektler) olsa da daha nadir olarak metabolik hastalıklar da (nonketotik hiperglisinemi, sitokrom c oksidaz eksikliği, Leigh spektrumu hastalıklar, biotinidaz eksikliği, piridoksin eksikliği, mitokondriyal respiratuvar zincir kompleks 1 eksikliği, karnitin palmitoil transferaz eksikliği) görülebilir (Engel, 2001, Hani & ark., 2017), (Ohtahara & Yamatogi, 2006), (Giordano & ark., 2010). Farmakoterapiye her zaman dirençlidir ancak piridoksin, pridoksal fosfat, fenobarbital, vigabatrin veya ACTH diğerlerine göre daha sık kullanılmaktadır. Şiddetli gelişme geriliği vardır. Çoğu hasta ilk bir ay içerisinde kaybedilir. Hastaların bir kısmı yaşamın ilerleyen dönemlerinde West sendromuna ya da Lennox-Gastaut sendromuna ilerler (Kato & ark., 2007).

¹Dr. Öğrt.Üyesi

Dravet Sendromu ve İnfantın Şiddetli Myoklonik Epilepsisi

Charlotte Dravet Dravet sendromunu infantın şiddetli myoklonik epilepsisi olarak tanımladı (Dravet & 1978). Gelişimi normal bir çocukta 3-12. Aylarda ortaya çıkan febril unilateral klonik veya tonik klonik nöbetler ve bazen hemiklonik status epileptikus şeklinde ortaya çıkar (Brunklau & ark., 2012). Fokal diskognitif nöbetler ve atipik absansta dört yaşına kadar ortaya çıkabilir. Bütün çocuklar myoklonik nöbetlere sahiptir, farklılıklar, şiddetli klasik infantil myoklonik epilepsi tipi ile borderline form arasındaki çeşitliliği belirler. Nöbetler ateşle tetiklenir. Enfeksiyon, aşı, hipertermi, fotik stimülasyon, nöbetleri tetikler. İnteriktal EEG kayıtları başta daima normaldir. %20-25'inde fotik stimülasyondan sonra jeneralize diken dalga izlenir. 3 yaştan sonra etkilenen tüm çocuklarda EEG anormalliği gözlenebilmesine rağmen interiktal kayıtlar normal kalabilir (Bureau & ark., 2011).

Beyin MR ları genelde normaldir. Hipokampal skleoriz ve serebral atrofi izlenebilir (Bureau & ark., 2011). Hastalar erken antiepileptik tedaviden fayda görürler. Valproik asit, benzodiazepinler, bromide, topiramet ve stiripentol genelde kullanılan antiepileptiklerdir. Ancak sodyum kanal blokörlerinden kaçınmak esastır. Karbamazepin ve lamotrigin gibi ilaçlar epilepsiyi ve nonepileptik hareket bozukluklarını kötüleştirebilirler. Vagal sinir stimülasyonu ve ketojenik diyet son zamanlarda daha sık kullanılan alternatif tedavilerdir. Dravet sendromlu çocuklarda sıklıkla yürüme gecikir. Ataksik yürüyebilirler, ilerleyen dönemlerde bazı hastalarda serebral palsi benzeri bir klinik izlenir. Nöbetler genel olarak inatçı seyrederek ve uzun dönemde bilişsel ve entelektüel fonksiyonlar üzerine olan etkisi olumsuzdur.

SCN1A mutasyonu neredeyse hastaların %75'inde izlenmiştir (Claes & ark., 2001). PCDH19 ve daha az sıklıkla SCN1B, SCN2A ve GABRG2 mutasyonları Dravet ve Dravet benzeri sendromlarda tanımlanmışlardır (Depienne & ark., 2009). Daha nadir olarak GABRA1 ve STXBP1 mutasyonları da son zamanlarda tanımlanmışlardır (Carvill & ark., 2014). Ayrıca CHD2 mutasyonu geç başlangıçlı vakalarda, HCN1 mutasyonunda atipik seyir gösteren ve zekanın daha kötü etkilendiği vakalarda tanımlanmışlardır (Suls & ark., 2013) (Nava & ark., 2014). Yani SCN1A negarif olan Dravet/Dravet benzeri sendromlu hastalar genetik bir heterojenite göstermektedirler. SCN9A'daki varyantlar, SCN1A'daki mutasyonlara ilaveten hastalığı düzenleyen faktörler olarak varsayılmıştır (Singh & ark., 2009).

Kaynakça

- Aicardi, J. Goutieres, F. (1978). Neonatal myoclonic encephalopathy (author's transl). Rev Electroencephalogr Neurophysiol Clin, 8(1), 99-101.
- Allen, A.S. Berkovic, S.F. Cossette, P. (2013). Epi4K Consortium; Epilepsy Phenome/Genome Project. De novo mutations in epileptic encephalopathies. Nature, 501(7466):217-221. doi: 10.1038/nature12439
- Barcia, G. Flemin, M.R. Deligniere, A. Gazula, V.R. Brown, M.R. et al. (2012). De novo gain-of-function KCNT1 channel mutations cause malignant migrating partial seizures of infancy. Nat Genet , 244(11), 1255-1259. doi: 10.1038/ng.2441
- Beal, J.C. Cherian, K. Moshe, S.L. (2012). Early-onset epileptic encephalopathies: Ohtahara syndrome and early myoclonic encephalopathy. Pediatr Neurol, 47(5), 317-23. doi: 10.1016/j

- Berg, A.T. Berkovic, S.F. Brodie, M.J. Buchhalter, J. Cross, J.H. et al. (2010). Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia*, 51(4), 676-685. doi: 10.1111/j.1528-1167.2010.02522.x.
- Brunklaus, A. Ellis, R. Reavey, E. Forbes, G.H. Zuberi, S.M. (2012). Prognostic, clinical and demographic features in SCN1A mutation-positive Dravet syndrome. *Brain*, 135(8), 2329-2336. doi: 10.1093/brain/aws151.
- Bureau, M. Dalla Bernardina, B. (2011). Electroencephalographic characteristics of Dravet syndrome. *Epilepsia*, 52(2):13-23. doi: 10.1111/j.1528-1167.2011.02996.x
- Carvill, G.L. Weckhuysen, S. McMahon, J.M. Hartmann, C. Møller, R.S. et al. (2014). GABRA1 and STXBP1: novel genetic causes of Dravet syndrome. *Neurology*, 82(14), 1245-1253. doi: 10.1212/WNL.0000000000000291.
- Claes, L. Del-Favero, J. Ceulemans, B. Lagae, L. Van Broeckhoven, C. Et al. (2001). De novo mutations in the sodium-channel gene SCN1A cause severemyoclonic epilepsy of infancy. *Am J Hum Genet*, 68(6), 1327-1332.
- Cohen. R. Basel-Vanagaite, L. Goldberg-Stern, H. Halevy, A. Shuper, A. Et al. (2014). Two siblings with early infantile myoclonic encephalopathy due to mutation in the gene encoding mitochondrial glutamate/H+ symporter SLC25A22. *Eur J Paediatr Neurol*, 18(6), 801-805. doi: 10.1016/j.ejpn.2014.06.007.
- Coppola, G. Plouin, P. Chiron, C. Robain, O. Dulac, O. (1995). Migrating partial seizures in infancy: a malignant disorder with developmental arrest. *Epilepsia*, 36(10), 1017-1024.
- Depienne, C. Bouteiller, D. Keren, B. Cheuret, E. Poirier, K. Et al. (2009). Sporadic infantile epileptic encephalopathy caused by mutations in PCDH19 resembles Dravet syndrome but mainly affects females. *PLoS Genet*, 5(2):e1000381. doi: 10.1371/journal.pgen.1000381.
- Dravet, C. Les epilepsies graves de l'enfant. *Vie Med* 1978;8:543-548.
- Engel, Jr. (2001). International League Against Epilepsy (ILAE). A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia*, 42, 796-803.
- Euro E-RESC; EuroEPINOMICS-RES Consortium; Epilepsy Phenome/ Genome Project; Epi4K Consortium. (2014). De novo mutations in synaptic transmission genes including DNM1 cause epileptic encephalopathies. *Am J Hum Genet*, 95(4), 360-370.
- Giordano, L. Sartori, S. Russo, S. Russo, S. Accorsi, P. Et al. (2010). Familial Ohtahara syndrome due to a novel ARX gene mutation. *Am J Med Genet A*, 152(12), 3133-3137. doi: 10.1002/ajmg.a.33701.
- Guerrini, R. Moro, F. Kato, M. Barkovich, A.J. Shiihara, T. Et al. (2007). Expansion of the first PolyA tract of ARX causes infantile spasms and status dystonicus. *Neurology*, 69(5), 427-433.
- Hani, A.J. Mikati, M.A. Wirrell, E.C. Nickels, K.C. (2017). Electroclinical syndromes neonatal and infantile onset. Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM, ; Schor NF, Finkel RS. Swaiman's Pediatric Neurology (1318-1345), 6th Edition, Edinburgh, Elsevier.
- Ishii, A. Shioda, M. Okumura, A. Kidokoro, H. Sakauchi, M. Et al. (2013). A recurrent KCNT1 mutation in two sporadic cases with malignant migrating partial seizures in infancy. *Gene*, 531(2), 467-471. doi: 10.1016/j.gene.2013.08.096.
- Jóźwiak, S. Kotulska, K. Domańska-Pakieła, D. Lojszczyk, B. Syczewska, M. Et al. (2011). Antiepileptic treatment before the onset of seizures reduces epilepsy severity and risk of mental retardation in infants with tuberous sclerosis complex. *Eur J Paediatr Neurol*, 15(5), 424-431. doi: 10.1016/j.ejpn.2011.03.010.
- Kato, M. Saitoh, S. Kamei, A. Shiraishi, H. Ueda, Y. Et al. (2007). A longer polyalanine expansion mutation in the ARX gene causes early infantile epileptic encephalopathy with suppression-burst pattern (Ohtahara syndrome). *Am J Hum Genet*, 81(2), 361-366.
- Kato, M. Saito, H. Murakami, Y. Kikuchi, K. Watanabe, S. Et al. (2014). PIGA mutations cause early-onset epileptic encephalopathies and distinctive features. *Neurology*, 82(18), 1587-1596. doi: 10.1212/WNL.0000000000000389.
- Kurian, M.A. Meyer, E. Vassallo, G. Morgan, N.V. Prakash, N. Et al. (2010). Phospholipase C beta 1 deficiency is associated with early-onset epileptic encephalopathy. *Brain*, 133(10), 2964-2970. doi: 10.1093/brain/awq238.
- Lemke, J.R. Hendrickx, R. Geider, K. Laube, B. Schwake, M. Et al. (2014) GRIN2B mutations in West syndrome and intellectual disability with focal epilepsy. *Ann Neurol*, 75(1), 147-154. doi: 10.1002/ana.24073.
- Lemke, J.R. Steffen, S. (2015). Epileptic Encephalopathies in Childhood: The Role of Genetic Testing. *Semin Neurol*, 35, 310-322. doi: 10.1055/s-0035-1552623.
- Lux, A.L. Osborne, J.P. (2004). A proposal for case definitions and outcome measures in studies of

infantile spasms and West syndrome: consensus statement of the West Delphi group. *Epilepsia*, 45(11), 1416-1428.

Nabbout, R. Dulac, O. (2003). Epileptic encephalopathies: a brief overview. *J Clin Neurophysiol*, 20(6), 393-397.

Nakamura, K. Kodera, H. Akita, T. Shiina, M. Kato, M. Et al. (2013). De Novomutations inGNAO1, encoding a Gαo subunit of heterotrimeric G proteins, cause epileptic encephalopathy. *Am J Hum Genet*, 93(3), 496-505. doi: 10.1016/j.ajhg.2013.07.014.

Nava, C. Dalle, C. Rastetter, A. (2014). EuroEPINOMICS RES Consortium. De novo mutations in HCN1 cause early infantile epileptic encephalopathy. *Nat Genet*, 46(6), 640-645.

Ohtahara, S. Ishida, T. Oka, E. Yamatogy, Y. Inoue, H. (1976). On the specific age dependent epileptic syndrome: the early-infantile epileptic encephalopathy with suppression-burst. *No To Hattatsu*, 8, 270-279.

Ohtahara, S. Yamatogi, Y. (2006). Ohtahara syndrome: with special reference to its developmental aspects for differentiating from early myoclonic encephalopathy. *Epilepsy Res*, 70(1), 58-67.

Paciorkowski, A.R. Thio, L.L. Dobyns, W.B. (2011). Genetic and biologic classification of infantile spasms. *Pediatr Neurol*, 45(6), 355-367. doi: 10.1016/j.

Poduri, A. Heinzen, E.L. Chitsazzadeh, V. Lasorsa, F.M. Elhosary, P.C. et al. (2013). SLC25A22 is a novel gene for migrating partial seizures in infancy. *Ann Neurol*, 74(6), 873-82. doi: 10.1002/ana.23998.

Singh, N.A. Pappas, C. Dahle, E.J. Claes, L.R. Pruess, T.H. et al. (2009). A role of SCN9A in human epilepsies, as a cause of febrile seizures and as a potentialmodifier of Dravet syndrome. *PLoS Genet*, 5(9):e1000649. doi: 10.1371/journal.pgen.1000649. doi: 10.1371/journal.pgen.1000649.

Suls, A. Jaehn, J.A. Kecskés, A. (2013). EuroEPINOMICS RES Consortium. De novo loss-of-function mutations in CHD2 cause a fever-sensitive myoclonic epileptic encephalopathy sharing features with Dravet syndrome. *Am J Hum Genet*, 93(5), 967-97.

Weckhuysen, S. Holmgren, P. Hendrickx, R. Jansen, A.C. Hasaerts, D. Et al. (2013). Reduction of seizure frequency after epilepsy surgery in a patient with STXBP1 encephalopathy and clinical description of six novel mutation carriers. *Epilepsia*, 54(5), 74-80. doi: 10.1111/epi.12124.

Weckhuysen, S. Ivanovic, V. Hendrickx, R. Van Coster, R. Hjalgrim, H. Et al. (2013). KCNQ2 Study Group KCNQ2 Study Group. Extending the KCNQ2 encephalopathy spectrum: clinical and neuroimaging findings in 17 patients. *Neurology*, 81(19), 1697-1703. doi: 10.1212/01.wnl.0000435296.72400.a1.

Bölüm 2

HUTCHINSON-GILFORD PROGERIA SENDROMU

Nazlı Irmak GİRİTLİOĞLU¹

Giriş

Yaşlanma, bir organizmanın biyolojik sistemlerindeki geri dönüşümsüz bozulmaları ifade eden bir süreçtir. Normal fizyolojik yaşlanma sürecine ek olarak, “progeroid sendromlar” olarak ifade edilen ve yaşlanma oranını hızlandıran nadir genetik bozukluklar bulunmaktadır (Swahari & Nakamura, 2016). İnsanlarda yaşlanma benzeri birçok sendrom tanımlanmıştır. Bu sendromlardan biri, hücrelerde A-tipi laminleri kodlayan *LMNA* genindeki bir nokta mutasyon sonucu ortaya çıkan Hutchinson-Gilford Progeria sendromu (HGPS)dir (Vidak & Foisner, 2016).

HGPS (Klasik Progeria olarak da bilinir.), otozomal dominant, fatal ve segmental prematüre yaşlanma bozukluğudur (Vidak & Foisner, 2016). Tıbbi literatürde Progeria sendromu ilk kez 1886’da Jonathan Hutchinson tarafından yazılan bir makalede ektodermal displazinin bir türü olarak belirtilmiştir. 1895’te yine Hutchinson tarafından Progeria sendromuna sahip bir hastadan bahsedilmiş, fakat sendrom Hastings Gilford tarafından detaylıca açıklanmış ve Yunanca pro (önce) ve geras (yaşlılık) kelimelerinden oluşan progeria terimi ortaya atılmıştır (Ahmed & ark., 2018; Ullrich & Gordon, 2015). 2003 yılına kadar HGPS’nin genetik temeli tam olarak anlaşılamamıştır. 2003 yılında Eriksson ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışma ile birlikte, HGPS’nin nedeninin *LMNA* geninin 11. ekzonunda bulunan de novo nokta mutasyondan kaynaklı olduğu ortaya çıkarılmıştır. Bu mutasyon sonucu gen ürünü olarak progerin denilen toksik bir protein oluşmakta ve hücrelerin nükleer lamina-sında yapısal ve fonksiyonel bozukluklara yol açmaktadır (Eriksson & ark., 2003).

Normal fizyolojik yaşlanma mekanizması HGPS ile karşılaştırıldığında, HGPS’ye sahip olmayan bireylerde de progerine rastlanması ve yaş arttıkça progerin miktarının artması şaşırtıcı bir bulgu olmuştur. Bu da fizyolojik yaşlanma ve HGPS’nin benzer genetik mekanizmalara sahip olduğunu göstermektedir (Baek, McKenna & Eriksson, 2013). HGPS’de ölüm sebepleri genel olarak inme veya miyokard enfarktüsünden kaynaklanmaktadır (Ahmed & ark., 2018).

Bu bölümde HGPS’nin epidemiyolojisine, klinik bulgularına, teşhisine, moleküler patogeneze ve tedavisinde kullanılan ilaçlara yer verilecektir.

¹Uzman (Biyomühendislik), Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Moleküler Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, ngiritlioglu@outlook.com

sonra ve 1-2 gün içinde serum kalsiyum miktarı ölçülmektedir. Zoledronik asitten kaynaklı yan etki olan hipokalsemi ve D vitamini eksikliğini önlemek için oral kalsiyum (500 mg) ve D vitamini (1000 internasyonal ünite) günlük olarak takviye yapılmaktadır. 12 aydan sonra kalsiyum takviyesi durdurulmaktadır. Diğer bir yan etki olarak grip-benzeri semptomlar görülebilmektedir (Gordon & ark., 2016).

Sonuç

HGPS'ye neden olan genin 2003 yılında bulunmasından bu yana sendromun moleküler patogenezinin aydınlatılması üzerine birçok çalışma gerçekleştirilmiştir. İlk klinik ilaç denemeleri 2007 yılında başlamış ve günümüzde de farklı ilaçlar ve farklı kombinasyonlar üzerine çalışmalar devam etmektedir. HGPS her ne kadar bir kanserleşme durumu olmasa da kanser patogenezi üzerine yapılan çalışmalar da HGPS'ye sebep olan faktörlerin aydınlatılmasında önemli olmaktadır. Örneğin, önceki bölümlerde bahsedildiği gibi HGPS'nin klinik çalışmalarında, sendroma sahip hastalarda denenilen ilk ilaç olan Lonafarnib, aynı zamanda antikanser ajan olan bir FTI çeşididir ve inhibe ettiği yolağa farklı şekillerde etki gösteren ilaçlarla kombinasyonlarının klinik denemeleri halen devam etmektedir (Progeria, ClinicalTrials.gov). Günümüzde HGPS tedavisinde indüklenmiş pluripotent kök hücrelerin kullanımı (Compagnucci & Bertini, 2017) ve CRISPR/cas (Arancio, 2014) gibi yöntemler üzerine çalışmalar başlangıç düzeyinde olup klinik aşamaya gelmesi zaman alacak olsa da 5-10 sene sonrasında hastalar üzerinde güvenli bir şekilde denemelerin başlaması muhtemel gözükmektedir. Ayrıca henüz çok yeni çalışılan HGPS insan doku mühendisliği modelleri (Atchison & ark., 2017), uygulanacak ilaçların etkileri konusunda hücre kültürü ve hayvan modellerinden daha iyi bilgiler verebilir ve klinik çalışmaların geliştirilmesine olumlu etki edebilir.

HGPS konusunda günümüze dek yapılmış olan çalışmalardan ortaya çıkarılan sonuçlardan birisi de normal yaşlanma mekanizması ve HGPS mekanizmasının bazı yönlerden benzer olmasıdır. Bu sebeple, fizyolojik yaşlanmanın daha iyi bir şekilde aydınlatılabilmesi ve insan ömrünün uzatılabilmesi hususunda HGPS ve diğer progeroid sendromlardan yararlanılabilir.

Kaynakça

- Agrawal, A. G., & Somani, R. R. (2011). Farnesyltransferase Inhibitor in Cancer Treatment. Oner Ozdemir (Ed.), *Current Cancer Treatment* içinde (149-172). Londra: IntechOpen Limited.
- Ahmed, M. S., Ikram, S., Bibi, N., & Mir, A. (2018). Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome: A Premature Aging Disease. *Mol Neurobiol*, 55(5), 4417-4427. doi:10.1007/s12035-017-0610-7
- Appels, N. M., Beijnen, J. H., & Schellens, J. H. (2005). Development of farnesyl transferase inhibitors: a review. *Oncologist*, 10(8), 565-578. doi:10.1634/theoncologist.10-8-565
- Arancio, W. (2014). Hutchinson Gilford Progeria Syndrome: A Therapeutic Approach via Adenoviral Delivery of CRISPR/cas Genome Editing System (Vol. 06). *J Genet Syndr Gene Ther* 6: 256. doi:10.4172/2157-7412.1000256
- Atchison, L., Zhang, H., Cao, K., & Truskey, G. A. (2017). A Tissue Engineered Blood Vessel Model of Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome Using Human iPSC-derived Smooth Muscle Cells. *Scientific Reports*, 7, 8168. doi:10.1038/s41598-017-08632-4
- Baek, H.J., McKenna, T., Eriksson, M. (2012). Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome, Maria Puiu (Ed.), *Genetic Disorders* içinde (65-87). Londra: IntechOpen Limited.

- Charar, C., & Gruenbaum, Y. (2017). Lamins and metabolism. *Clin Sci (Lond)*, 131(2), 105-111. doi:10.1042/CS20160488
- Compagnucci, C., & Bertini, E. (2017). The Potential of iPSCs for the Treatment of Premature Aging Disorders. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(11), 2350. doi:10.3390/ijms18112350
- Coppède, F. (2018). Premature Aging Syndrome. Jeffrey L. Ram, P.Michael Conn (Eds.), *Conn's Handbook of Models for Human Aging* içinde (21-34). Londra: Academic Press.
- Coutinho, H. D. M., Falcão-Silva, V. S., Gonçalves, G. F., & da Nóbrega, R. B. (2009). Molecular ageing in progeroid syndromes: Hutchinson-Gilford progeria syndrome as a model. *Immun Ageing*, 6, 4. doi:10.1186/1742-4933-6-4
- Dinçel, S. & Sabuncuoğlu, S. (2018). Osteoporoz Tedavisinde Kullanılan Bisfosfonat Grubu İlaçlar ve Toksisiteleri. *J Lit Pharm Sci* 7(1):35-48.
- Dorado, B., & Andres, V. (2017). A-type lamins and cardiovascular disease in premature aging syndromes. *Curr Opin Cell Biol*, 46, 17-25. doi:10.1016/j.cceb.2016.12.005
- Eriksson, M., Brown, W. T., Gordon, L. B., Glynn, M. W., Singer, J., Scott, L., . . . Collins, F. S. (2003). Recurrent de novo point mutations in lamin A cause Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Nature*, 423(6937), 293-298. doi:10.1038/nature01629
- Frankel, D., Delecourt, V., Harhour, K., De Sandre-Giovannoli, A., Levy, N., Kaspi, E., & Roll, P. (2018). MicroRNAs in hereditary and sporadic premature aging syndromes and other laminopathies. *Aging Cell*, e12766. doi:10.1111/accel.12766
- Gonzalo, S., Kreienkamp, R., & Askjaer, P. (2017). Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome: A premature aging disease caused by LMNA gene mutations. *Ageing Res Rev*, 33, 18-29. doi:10.1016/j.arr.2016.06.007
- Gordon, L. B., Brown, W. T., & Collins, F. S. (1993). Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome. In M. P. Adam, H. H. Ardinger, R. A. Pagon, S. E. Wallace, L. J. H. Bean, K. Stephens, & A. Amemiya (Eds.), *GeneReviews(R)*. Seattle (WA).
- Gordon, L. B., Kleinman, M. E., Massaro, J., D'Agostino, R. B., Sr., Shappell, H., Gerhard-Herman, M., . . . Kieran, M. W. (2016). Clinical Trial of the Protein Farnesylation Inhibitors Lonafarnib, Pravastatin, and Zoledronic Acid in Children With Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome. *Circulation*, 134(2), 114-125. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022188
- Haluska, P., Dy, G. K., & Adjei, A. A. (2002). Farnesyl transferase inhibitors as anticancer agents. *Eur J Cancer*, 38(13), 1685-1700.
- Hamczyk, M. R., del Campo, L., & Andres, V. (2018). Aging in the Cardiovascular System: Lessons from Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome. *Annu Rev Physiol*, 80, 27-48. doi:10.1146/annurev-physiol-021317-121454
- Mantagos, I. S., Kleinman, M. E., Kieran, M. W., & Gordon, L. B. (2017). Ophthalmologic Features of Progeria. *Am J Ophthalmol*, 182, 126-132. doi:10.1016/j.ajo.2017.07.020
- Merideth, M. A., Gordon, L. B., Clauss, S., Sachdev, V., Smith, A. C., Perry, M. B., . . . Introne, W. J. (2008). Phenotype and course of Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *N Engl J Med*, 358(6), 592-604. doi:10.1056/NEJMoa0706898
- Raska, I. (2010). Importance of molecular cell biology investigations in human medicine in the story of the Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Interdiscip Toxicol*, 3(3), 89-93. doi:10.2478/v10102-010-0018-y
- Reddy, S., & Comai, L. (2012). Lamin A, farnesylation and aging. *Exp Cell Res*, 318(1), 1-7. doi:10.1016/j.yexcr.2011.08.009
- Reszka, A. A., & Rodan, G. A. (2003). Mechanism of action of bisphosphonates. *Current Osteoporosis Reports*, 1(2), 45-52. doi:10.1007/s11914-003-0008-5
- Rodan, G. A., & Reszka, A. A. (2002). Bisphosphonate mechanism of action. *Curr Mol Med*, 2(6), 571-577.
- Russell, R., Watts, N. B. F., Ebetino, F., & Rogers, M. (2008). *Mechanism of action of bisphosphonates: Similarities and differences and their potential influence in clinical efficacy* (Vol. 19).
- Shen, M., Pan, P., Li, Y., Li, D., Yu, H., & Hou, T. (2015). Farnesyltransferase and geranylgeranyltransferase I: structures, mechanism, inhibitors and molecular modeling. *Drug Discov Today*, 20(2), 267-276. doi:10.1016/j.drudis.2014.10.002
- Silvera, V. M., Gordon, L. B., Orbach, D. B., Campbell, S. E., Machan, J. T., & Ullrich, N. J. (2013). Imaging characteristics of cerebrovascular arteriopathy and stroke in Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol*, 34(5), 1091-1097. doi:10.3174/ajnr.A3341
- Stancu, C., & Sima, A. (2001). Statins: mechanism of action and effects. *J Cell Mol Med*, 5(4), 378-387

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları

- Süer, B. T., Coşkunses, F. M., Sinanoğlu, A. (2014). Bifosfanat kullanımına bağlı çenelerde gelişen osteonekrozlar: Çok merkezli retrospektif çalışma. *Selcuk Dental Journal*, 2: 77-83
- Swahari, V., & Nakamura, A. (2016). Speeding up the clock: The past, present and future of progeria. *Dev Growth Differ*, 58(1), 116-130. doi:10.1111/dgd.12251
- Ullrich, N. J., & Gordon, L. B. (2015). Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Handb Clin Neurol*, 132, 249-264. doi:10.1016/B978-0-444-62702-5.00018-4
- Ullrich, N. J., Silvera, V. M., Campbell, S. E., & Gordon, L. B. (2012). Craniofacial abnormalities in Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol*, 33(8), 1512-1518. doi:10.3174/ajnr.A3088
- Vidak, S., & Foisner, R. (2016). Molecular insights into the premature aging disease progeria. *Histochem Cell Biol*, 145(4), 401-417. doi:10.1007/s00418-016-1411-1
- Wong, N. S., & Morse, M. A. (2012). Lonafarnib for cancer and progeria. *Expert Opin Investig Drugs*, 21(7), 1043-1055. doi:10.1517/13543784.2012.688950
- Young, S. G., Jung, H. J., Lee, J. M., & Fong, L. G. (2014). Nuclear lamins and neurobiology. *Mol Cell Biol*, 34(15), 2776-2785. doi:10.1128/MCB.00486-14

İnternet Kaynakları

- American Collage of Rheumatology (2017). *Biphosphonate Theraphy*. (01.09.2018 tarihinde www.rheumatology.org/l-Am-A/Patient-Caregiver/Treatments/Bisphosphonate-Therapy adresinden ulaşılmıştır.).
- ATrain Education (2016). *Statins: Mechanism of Action*. (07.09.2018 tarihinde https://www.atrainceu.com/course-module/1473410-76_statins-controlling-cholesterol-module-2 adresinden ulaşılmıştır.).
- ClinicalTrials.gov (2018). *Progeria*. (07/09/2018 tarihinde <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=progeria&term=&cntry=&state=&city=&dist=> adresinden ulaşılmıştır.).
- NIH Genetic Home Reference (2018). *LMNA gene*. (05/09/2018 tarihinde <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/LMNA> adresinden ulaşılmıştır.).
- The Progeria Handbook (2010). How will the drugs work in progeria? (05/09/2018 tarihinde https://www.progeriaresearch.org/assets/files/PRFhandbook_0410.pdf adresinden ulaşılmıştır.).
- The Progeria Research Foundation (2018). *PRF by the numbers*. (05/09/2018 tarihinde www.progeriaresearch.org/wp-content/uploads/2018/06/PRF-By-the-Numbers_-May-2018-Update.pdf adresinden ulaşılmıştır.).

Bölüm 3

ÇOCUKLARDA ÜST GASTROİNTESTİNAL SİSTEM KANAMALARINA YAKLAŞIM

Burcu GÜVEN

Giriş

Üst gastrointestinal sistem(GİS) kanamaları, Treitz ligamentinin proksimalinde olan kanamalardır. Hastalar genelde hematemez (kırmızı kan veya kahve telvesi şeklinde kusma) veya melana (siyah, katran benzeri gayta) şikayetleri ile başvururlar. Hematokezya ise rektumdan gelen taze kanı ifade eder, genelde alt GİS kanamalarında görülür. Ancak masif üst GİS kanamalarında da görülebilir.

Çocuklarda üst GİS kanamaları genelde benign seyirlidir ve müdahale gerektirmediği durur.

Epidemiyoloji

Çocuklarda üst GİS kanamalarının insidansı tam olarak bilinmemektedir. Çocuklarda tüm GİS kanamalarının %20' sini üst GİS kanamaları oluşturmaktadır. Fransa' da yapılan bir araştırmada, çocuklarda üst GİS kanama insidansı 1-2/10.000 olarak belirtilmiştir. Bu vakaların %36' sında nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar sorumlu tutulmuştur. Ayrıca %77' si hastanede yatırılarak takip edilmiştir (Grimaldi-Bensouda & Ark., 2010).

Yoğun bakımlarda ise bu oranın daha yüksek olduğu bilinmektedir. Bağımsız risk faktörleri olarak yüksek pediatrik risk mortalite skoru, koagülopati, pnömoni ve multiple travma gösterilmektedir (Lacroix& Ark., 1992).

Etyoloji

Çocuklarda üst GİS kanaması nedenleri coğrafik durumla değişkenlik göstermektedir. Batı ülkelerinde, gastrik ve/veya duodenal ülserler, özofajit, gastrit ve varisler ön planda iken Hindistan'da varis kanamaları dikkat çekmektedir.

Kanama nedenleri yaşa göre de farklılık gösterir (Tablo 1). Yenidoğan döneminde, doğum sırasında veya sonrasında anne kanının yutulması hematemeze sebep olmaktadır. İlk olarak anne ve bebek kanının ayırt edilmesi gerekmektedir. Bunun için Apt-Downey testi uygulanır. Bu testte, kanlı mayinin %1' lik sodyum hidrokoksitle karşılaştırılması sonucunda anne kanı söz konusu ise kahverengi-sarı, bebek kanı ise pembe bir renk değişikliği olur. K vitamini eksikliğine bağlı gelişen yenidoğanın hemorajik hastalığı da kanama nedeni olabilir. Diğer koagülopatiler(konjenital fak-

Üst GİS kanamalarında uygulanan endoskopik tedaviler sklerozan madde enjeksiyonu, elektrokoagülasyon, termokoagülasyon, lazer tedavisi ve hemoklips uygulamasıdır. Ancak çocuklarda bu tekniklerin birçoğu için uygun alet ve yeterli deneyim yoktur. Bu tedavi yöntemleri arasında en çok tercih edilen enjeksiyondur. Varis dışı kanamalarda kanayan damarın etrafında 3-4 bölgeye uygulanacak sklerozan madde enjeksiyonu ile kanama kontrolü sağlanabilir. Bu amaçla hipertonic salin-epinefrin kombinasyonu, epinefrin ve normal salin, epinefrin ve ardından polidokanol gibi solüsyonlar kullanılır. Skleroterapi sonrası özofagus striktürleri, ülserler, daha nadir olarak perforasyon görülebilir.

Diğer bir yöntem ise band ligasyonudur. Variköz venin etrafına lastik bir bant yerleştirilerek venöz obstrüksiyon sağlanıp varisin obliterasyonu olarak tanımlanır. Son yıllarda, daha az seans ile varis eradikasyonu sağlanabilmesi ve komplikasyonlarının daha az olması nedeni ile daha çok tercih edilmektedir. Ancak küçük çocuklarda özofagus çapının daha küçük olması nedeniyle kullanımı kısıtlıdır.

Cerrahi

Kanamının medikal veya endoskopik yöntemlerle kontrol altına alınamadığı, özellikle arter kanamasına neden olan ülserlerde veya bağırsak perforasyonu gibi durumlarda cerrahi tedavi gerekebilir. Varis kanaması olan sirotik hastalarda, özellikle karaciğer nakli planlanıyorsa transjüğüler intrahepatik portosistemik şant yöntemi uygulanabilir.

Kaynakça

- Çullu F. Çocuklarda üst gastrointestinal sistem kanamaları. Gastrointestinal Sistem Hastalıkları Sempozyumu, 11-12 Ocak 2001, İstanbul, Türkiye (pp 191-198).
- Eroglu Y, Emerick KM, Whitingon PF (2004). Octreotide Therapy for Control of Acute Gastrointestinal Bleeding in Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 38(1),41-7.
- Fox VL (2000). Gastrointestinal bleeding in infancy and childhood. *Gastroenterol Clin North Am*, 29(1),37-66.
- Grimaldi-Bensouda L, Abenhaim L, Michaud L, Mouterde O, Jonvill
- Béra AP, Girardeau B, David B, Autret-Leca E. (2010). Clinical features and risk factors for upper gastrointestinal bleeding in children: a case-crossover study. *Eur J Clin Pharmacol*, 66(8), 831-7.
- Hassall E, Israel D, Shepherd R, Radke M, Dalvåg A, Sköld B, Junghard O, Lundborg P (2000). Omeprazole for treatment of chronic erosive esophagitis in children: a multicenter study of efficacy, safety, tolerability and dose requirements. International Pediatric Omeprazole Study Group. *The journal of pediatrics*, 137(6), 800-7.
- Hızal G, Özen H. (2016). Gastrointestinal sistem kanamaları. Hasan Özen (Ed.), *Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme içinde* (s. 97-108). İstanbul: Akademi Yayınevi.
- Lacroix J, Nadeau D, Laberge S, Gauthier M, Lapierre G, Farrell CA. (1992). Frequency of upper gastrointestinal bleeding in a pediatric intensive care unit. *Crit Care Med*, 20(1). 35-42.
- Neidich GA, Cole SR (2014). Gastrointestinal bleeding. *Pediatr Rev*, 35(6):243-53.
- Owensby S, Taylor K, Wilkins T (2015). Diagnosis and management of upper gastrointestinal bleeding in children. *J Am Board Fam Med*. 28(1), 134-45.

Bölüm 4

ÇOCUKLUK ÇAĞI TROMBOSİTOPENİLERİNİN ÖNEMLİ BİR NEDENİ: İMMÜN TROMBOSİTOPENİK PURPURA

Gökçe Pınar REİS¹

Giriş

Trombositler megakaryositler tarafından üretilen, 1-4 µm büyüklüğünde hücrelerdir. Sağlıklı bir insanda trombosit sayısı 150.000-400.000/mm³ arasındadır. Ortalama yaşam süreleri 7-10 gündür. Trombositopeni veya trombosit fonksiyon bozukluğu durumlarında ciddi kanamalar görülebilmektedir. Trombosit hastalıklarına bağlı kanamalar genellikle peteşi, purpura, ekimoz, hematüri, menoraji gibi cilt ve mukoza kanaması şeklinde olmaktadır. Nadiren intrakraniyel kanamalar görülebilmektedir. İmmün Trombositopenik Purpura (İTP) önemli trombositopeni nedenlerinden biridir.

İmmün Trombositopenik Purpura

İmmün Trombositopenik Purpura klinikte trombositopeni ile karşımıza çıkan, trombosit yaşam süresinde kısalma, plazmada antitrombosit antikor varlığı ve kemik iliğinde megakaryosit artışı ile karakterize bir hastalıktır (Bussel J, 2011). Tanısı diğer trombositopeni yapan nedenlerin dışlanması ile konur (Neunert C & ark., 2011). Çocukluk çağıının en fazla trombositopeni yapan hastalığıdır. İnsidansı Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa'da yılda 2.2-5.3 arasında değişmektedir (Terrel DR & ark., 2010). Mevsimsel bir seyri olan İTP'nin kış ve ilk bahar aylarında daha fazla görüldüğü gözlemlenmiştir. Cinsiyet ve ırk farkı belirgin değildir (Shirahata A & ark., 2009). Trombositopeni sınırı 100x10⁹/mm³ olarak belirlenmiştir.

İmmun trombositopenik purpurada etiyolojik değerlendirme

Etiyolojik değerlendirmelere göre hastalık primer ve sekonder İTP olarak sınıflandırılmıştır (Kühne T & ark., &2011).

a. Primer İTP: Sadece trombositopeni (<100x10⁹/mm³) ile seyreden otoimmün bir hastalıktır. Trombositopeni yapan diğer nedenlerin bulunmadığının gösterilmesi gerekir.

b. Sekonder İTP: Primer İTP dışındaki bütün immün trombositopeniler bu gruptadır.

¹Dr. Öğrt. Üyesi

linin komplikasyonları steroidlere göre daha nadirdir. Ancak pahalı preparatlardır. Alerji, ateş, baş ağrısı, kusma, fotofobi ve aseptik menenjit gözlenen yan etkilerdir. IgA eksikliği olan çocuklarda anafilaktik reaksiyonlar görülebilir.

3- Anti-D tedavisi: Sadece Rh pozitif İTP'li hastalarda kullanılabilir. Etkisi 1- 5 hafta sürer. Ancak eritrositlerin yıkılması sonucu anemi geliştirebilir. İVİG'den daha ucuz bir tedavidir. Önerilen doz 50- 75 ug/kg'dır.

İkinci Basamak Tedaviler

Kronik veya persistan İTP'li hastalarda tercih edilir.

1-Rituksimab: İmmun trombositopenik purpurada splenektomiden başka seçene kalmadığında , iyileşme sağlayabilecek ikinci tedavi yöntemidir. Doz 375 mg/m² haftada bir olacak şekilde, toplam dört doz olarak uygulanmaktadır. En ciddi yan etkileri anafilaktik reaksiyonlar ve serum hastalığıdır (Brah S & ark 2012).

2-TPO reseptör agonistleri: Romiplostim ve Eltrombopag TPO reseptörlerini aktive ederek trombosit yapımını arttırmaları(Kühne T, 2015). Romiplostim 1-10 µg/kg dozlarında, haftada bir, cilt altı enjeksiyon şeklinde kullanılır. Yanıt 1-4 haftada ortaya çıkar. Eltrombopag 25, 50, 75 mg/gün dozlarında, ağızdan kullanılmaktadır. Etkisi ikinci haftadan sonra başlamaktadır. Her iki ilaç da benzer etkilere sahiptir. Baş ağrısı, halsizlik, burun kanaması, artralji gibi hafif yan etkiler görülebildiği gibi, ilacın kesilmesi ile trombositopeninin başlangıç değere göre azalması ('rebound' trombositopeni) ve trombotik komplikasyonlar gibi daha ciddi yan etkiler de görülebilir. Ayrıca eltrombopag kullanan hastaların %10 kadarında karaciğer enzimlerinde bozukluk da ortaya çıkabilir.

Bu sık kullanılan ilaçların yanında daha nadir olarak Azatiyopirin, Danazol, Dapsone, Mikofenolat mofetil, Siklofosfamid, Siklosporin de kullanılabilir.

Kaynakça

Bussel J. Disorders of platelets. In: Lanzkowsky P (ed). Manual of pediatric hematology and oncology. 5th ed. San Diego: Elsevier Academic Press, 2011: 321-77.

Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L Jr, Crowther MA. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. Blood 2011; 117: 4190-207.

Terrell DR, Beebe LA, Vesely SK, Neas BR, Segal JB, George JN. The incidence of immune thrombocytopenic purpura in children and adults: A critical review of published reports. Am J Hematol 2010; 85: 174-80.

Shirahata A, Fujisawa K, Ishii E, Ohta S, Sako M, Takahashi Y, Taki M, Mimaya J, Kubota M, Miura T, Kitazawa J, Kajiwara M, Bessho F. A nationwide survey of newly diagnosed childhood idiopathic thrombocytopenic purpura in Japan. J Pediatr Hematol Oncol 2009; 31: 27-32.

Kühne T, Berchtold W, Michaels LA, Wu R, Donato H, Espina B, Tamary H, Rodeghiero F, Chitlur M, Rischewski J, Imbach P; Intercontinental Cooperative ITP Study Group. Newly diagnosed immune thrombocytopenia in children and adults: a comparative prospective observational registry of the Intercontinental Cooperative Immune Thrombocytopenia Study Group. Haematologica. 2011 Dec;96(12):1831-7.

Breaker VR, Blanchette VS. Childhood immune thrombocytopenia: a changing therapeutic landscape. Semin Thromb Hemost. 2011 Oct;37(7):745-55.

Kühne T. Treatment of pediatric primary immune thrombocytopenia with thrombopoietin receptor agonists. Semin Hematol. 2015 Jan;52(1):25-30.

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları

Hsieh YL, Lin LH. Thrombocytopenic purpura following vaccination in early childhood: experience of a medical center in the past 2 decades. *J Chin Med Assoc* 2010; 73: 634-7.

Roganovic J, Letica-Crepulja M. Idiopathic thrombocytopenic purpura: A 15 year natural history study at the Children's Hospital Rijeka, Croatia. *Pediatr Blood and Cancer* 2006; 47: 662-4.

Cuker A, Cines DB. Immune thrombocytopenia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2010: 377-84.

Bekker E, Rosthoj S. Successful implementation of a watchful waiting strategy for children with immune thrombocytopenia. *Dan Med Bull* 2011; 58: A4252.

Pels SG. Current therapies in primary immune thrombocytopenia. *Semin Thromb Hemost* 2011; 37: 621-30.

Kumar M, Vik TA, Johnson CS, Southwood ME, Croop JM. Treatment, outcome, and cost of care in children with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol* 2005; 78: 181-7.

14. Brah S, Chiche L, Fanciullino R, Bornet C, Mancini J, Schleinitz N, Jean R, Kaplanski G, Harlé JR, Durand JM. Efficacy of rituximab in immune thrombocytopenic purpura: a retrospective survey. *Ann Hematol*. 2012 Feb;91(2):279-85.

Bölüm 5

ÇOCUKLARDA FONKSİYONEL KABIZLIK

Mustafa Yaşar ÖZDAMAR

Giriş

Çoğu hastada etiyolojik faktörü tam olarak belirlenemeyen fonksiyonel konstipasyon veya kabızlığın dünya genelindeki popülasyonda prevalansı % 1 - 30 olup, çocuklarda yaklaşık %3 civarındadır (Tabbers & ark., 2014). Konstipasyonlu çocukların üçte biri ergenlik döneminin ileriki safhalarına kadar bu hastalıkla ilgili problemler yaşar. Bu sıkıntılı süreç, ebeveyn üzerinde stres ve kaygılanma bozukluğuna yol açabilir. Bu hastaların en az yarısı; dışkı kaçırma, kronik fekal impaksiyon, ağrılı dışkılama ve anal ağrıdan dolayı tualete gidip dışkılamaktansa çeşitli hareketlerle dışkılarını tutma eğilimindedirler. Bu hastalığın tedavisindeki maliyet (3,9 milyar dolar / yıl) ise kaygı verici düzeylerde yüksek olabilmektedir (Liem, & ark., 2009). Değinilen bu özelliklere göre, çocuklarda fonksiyonel kabızlığın tedavisi uygulanırken ebeveynlere anlayışla yaklaşmak ve hastaya tuvalet eğitimi verirken sürecin uzun olabileceğini hasta ve ailesine anlatmak önemli bir psikososyal yaklaşımdır. Hastanın yemek alışkanlıklarına lifli gıdaların eklenmesi tedavide verilecek laksatiflerin yanında unutulmaması gereken bir stratejidir (Sullivan, & et al., 2012).

Sınıflama ve Tanı Kriterleri

Kabızlık fonksiyonel (idyopatik) ve organik sebeplere dayandırılarak iki sınıfa ayrılır. Fonksiyonel olanın idyopatik terimiyle anılması, birçok hastalıkta olduğu gibi, sebebi tam olarak bilinmediği içindir. Yüzde doksan beş oranında sebep fonksiyonel iken, organik sebeplere %5 rastlanır. Hipotroidi, hiperkalsemi, D vitamini intoksikasyonu, nörolojik hastalıklar, Diabetes Mellitus, rektal prolapsus ve idrar yolu enfeksiyonu gibi hastalıklar organik nedenlere dahil edilebilir. Organik sebepler az bir oran ile karşımıza çıkmasına rağmen, konstipasyonlu bir bebekte; gecikmiş mekonyum, safralı kusma ve abdominal distansiyon, pediatrik cerrahlar için Hirschsprung's hastalığı (konjenital megakolon) açısından her zaman akılda tutulması gereken önemli bir organik kabızlık nedenidir. Böyle bir durumda ileri tetkikler gereklidir. Çoğunlukla yenidoğanda teşhis edilen bu hastalık, fonksiyonel kabızlık nedeniyle takip edilen ve konvansiyonel tedaviye yanıt alınamayan daha büyük yaştaki hastalarda da araştırılmalıdır. Yenidoğanlarda kabızlık, yaşamın ilk 48 saati içinde mekonyum çıkarmama ile tanımlanır. Kabızlığı olan yenidoğanların sadece küçük bir yüzdesi bu tanıma uyarak konjenital megakolon tanısı alır. (Hyman, & ark., 2006; Monajemzadeh, Kalantari, & Yaghmai, 2011; Rasquin, & ark., 2006; Wester, 2013).

tiplere ek olarak davranışsal tedavinin laksatiflerden daha etkili olmadığı gösterilse de, tedavide ek bir seçenek olarak düşünülen uygulayıcılar da vardır (van Dijk, et al., 2008; Tabbers, & et al., 2014).

Prognoz

Erken tedaviye başlanan olgularda 6 aylık takip sonucu yaklaşık %80 oranında iyileşme olmaktadır. Bu oran tedavisi gecikmiş olanlarda %32'ye kadar düşmektedir. Kabızlığı olan çocukların yaklaşık %50'sinde, ilk iyileşme sonrası ilk 5 yıl içinde en az 1 relaps olduğu tespit edilmiştir. Bu nedenle, kabızlığı olan çocukların yakından takip edilmesi ve tedaviyi bırakanlar tekrar başvurduğunda derhal ilaç tedavisinin yeniden başlatılması büyük önem taşımaktadır. Anal fissür gibi anal ağrıya neden olan ve tespit edilmesi mümkünken yetersiz fizik muayene sonucu atlanması felaketle sonuçlanır. Bu sebeple; ağrı ve dışkılamadan kaçınma (yumuşak kıvamlı bile olsa) arasında kısır bir döngü başlar. Yukarıda bahsedilen laksatiflerle tedavinin yetersiz olduğu düşünülüp, yan etkileri fazlaca olan pürgatiflere başvurulmasıyla hastanın hayat kalitesi bozulur. Bu sebeple fonksiyonel kabızlıkta; sıkı takip ile uygulayıcı-hasta-ebeveyn ilişkisinin artırılması hedeflenen tedavide en önemli mihenk taşı olmalıdır (Loening-Baucke, 1993; Van Ginkel & ark., 2003; Tabbers, & ark., 2014).

Kaynakça

- Baucke, VL. (1993). Constipation in early childhood: patient characteristics, treatment, and longterm follow up. *Gut*, 34, 10, 1400-4
- Bekkali, NL, van den Berg, MM, Dijkgraaf, MG, & et al. (2009). Rectal fecal impaction treatment in childhood constipation: enemas versus high doses oral PEG. *Pediatrics*, 124, e1108-15. Doi: 10.1542/peds.2009-002
- Bekkali, NL, Hagebeuk, EE, Bongers, ME, & et al. (2010). Magnetic resonance imaging of the lumbosacral spine in children with chronic constipation or non-retentive fecal incontinence: a prospective study. *J Pediatr*, 156, 461-5. Doi: 10.1016/j.jpeds.2009.09.04
- Burgers, R, Levin, AD, Di Lorenzo, C, & et al. (2012). Functional defecation disorders in children: comparing the Rome II with the Rome III criteria. *J Pediatr*, 161, 615-20. Doi: 10.1016/j.jpeds.2012.03.06
- Clarke, MC, Chase, JW, Gibb, S, & et al. (2009). Decreased colonic transit time after transcutaneous interferential electrical stimulation in children with slow transit constipation. *J Pediatr Surg*, 44, 408-12. Doi: 10.1016 /j. jpedisurg.2008.10.10
- Coccorullo, P, Strisciuglio, C, Martinelli, M, & et al. (2010). Lactobacillus reuteri (DSM 17938) in infants with functional chronic constipation: a double-blind, randomized placebo-controlled study. *J Pediatr*, 157, 598-602. Doi: 10.1016/j.jpeds.2010.04.066
- Hyman, PE, Milla, PJ, Benninga, MA, & et al. (2006). Childhood functional gastrointestinal disorders: neonate/toddler. *Gastroenterology*, 130, 1519-26. Doi: 10.1053/j.gastro.2005.11.065
- Langer, JC. (2013). Hirschsprung disease. *Curr Opin Pediatr*. 2013, 25, 3, 368-74. Doi: 10.1097/MOP.0b013e328360c2a0
- Liem, O, Harman, J, Benninga, M, & et al. (2009). Health utilization and cost impact of childhood constipation in the United States. *J Pediatr*, 54, 258-62. Doi: 10.1016/j.jpeds.2008.07.060
- Loening-Baucke, V. (1993). Constipation in early childhood: patient characteristics, treatment and longterm follow-up. *Gut*, 34, 400-4
- Longstreth, GF, Thompson, W, Chey WD, & et al. (2006). Functional bowel disorders. *Gastroenterology*, 130, 1480-91. Doi: 10.1053/j.gastro.2005. 11. 061
- Metaj, M, Laroia, N, Lawrence, RA, & Ryan, RM. (2003). Comparison of breast- and formula-fed normal newborns in time to first stool and urine. *J Perinatol*, 23, 624-28

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları

- Monajemzadeh, M. Kalantari, MM. & Yaghmai, B. (2011). Hirschsprung's disease: a clinical and pathologic study in iranian constipated children. *Iran J Pediatr*, 21,362-6
- Pensabene, L. Youssef, NN. Griffiths, JM. et al. (2003). Colonic manometry in children with defecatory disorders. role in diagnosis and management. *Am J Gastroenterol*, 98,1052- 7. Doi: 10.1111/j.1572-0241.2003.07412.x
- Rasquin, A. Di Lorenzo, C. Forbes, D. & et al. (2006). Childhood functional gastrointestinal disorders: child/adolescent. *Gastroenterology*, 30,1527-37. Doi: 10.1053/j.gastro.2005.08.063
- Reid, JR, Buonomo, C. Moreira, C et al. (2000). The barium enema in constipation: comparison with rectal manometry and biopsy to exclude Hirschsprung's disease after the neonatal period. *Pediatr Radiol*, 30, 681-4. Doi: 10.1007/s002470000298
- Siddiqui, AA. Fishman, SJ. Bauer, SB. & et al. (2011). Long-term follow-up of patients after antegrade continence enema procedure. *J Pediatr Gas-troenterol Nutr*, 52, 574-80. Doi: 10.1097/MPG.0b013e3181ff6042
- Southwell, BR. Clarke, MC. Sutcliffe, J. et al. (2009). Colonic transit studies: normal values for adults and children with comparison of radiological and scintigraphic methods. *Pediatr Surg Int*, 25, 559- 72. Doi: 10.1007/s00383-009-2387-x
- Sullivan, PB. Alder, N. Shrestha, B. & et al. (2012). Effectiveness of using a behavioural intervention to improve dietary fibre intakes in children with constipation. *J Hum Nutr Diet*, 25, 33-42. Doi: 10.1111/j.1365-277X.2011.01179.x
- Tabbers, MM. Boluyt, N. Berger, MY. & et al. (2010). Constipation in children. *Clin Evid (Online)*, ii, 0303.
- Tabbers, MM DiLorenzo, C. Berger, MY. & et al. (2014). Evaluation and treatment of functional constipation in infants and children: evidence-based recommendations from ESPGHAN and NASPGHAN. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 58, 258-274. Doi: 10.1097/MPG.0000000000000266
- Van Dijk, M. Bongers, ME. De Vries, GJ. & et al. (2008). Behavioral therapy for childhood constipation: a randomized, controlled trial. *Pediatrics*, 121, e1334-41. Doi: 10.1542/peds.2007-2402
- Van Ginkel, R. Reitsma, JB. Büller, HA. & et al. (2003). Childhood constipation: longitudinal follow up beyond puberty. *Gastroenterology*, 125, 357-63. Doi: 10.1016/S0016-5085(03)00888-6
- Wester, T. (2013). Functional constipation in children: the pediatric surgeon's perspective. *Pediatr Surg Int*, 29, 883-7. Doi: 10.1007/s00383-013-3354-0

Bölüm 6

ANNE – ÇOCUK BAĞLANMASI

Bayram DELEŞ

Giriş

Bağlanma kelimesinin temelleri XIII. yüzyıla dayanır; “to attach”, “bağ” kelimesi etimolojik (dilbilim) olarak bir göreve bağlılık ya da bir görevi yerine getirmek anlamına gelmektedir. Fransız bir yazar ve XVIII. yüzyıl filozofu olan Rousseau anne-bebek arasındaki ilişkiye değinerek anne-bebek ilişkisi kavramını ilk kullanan kişi olmuştur. Ayrıca Rousseau yazılarında bağlanma konusunu “annelik sevgisi” ile ilişkilendirmiştir (Goulet, Bell & Tribble, 1998). Bağlanma terim olarak ise bebeklerle anne-babaları ya da bakım verenleri arasında kurulan, duygusal olarak olumlu ve yardım edici bir ilişkinin varlığını ifade eder (Öztürk, 2002). Duygusal bağ kurma eğilimi ve gereksinimi bebeklerin yaşamlarını sürdürebilmeleri için gerekli ve gelişimsel açıdan işlevsel olan bağlanma sistemini ifade eder. Bağlanma sistemi bebeklerin onlara bakan kişi veya kişilerle fiziksel yakınlığını güçlü tutarak hem bebeklerin çevreden gelebilecek tehlikelere karşı korunmasını hem de onlara çevreyi keşfetmeleri için gerekli temel koşulları sağlar. Bu nedenle genellikle anne ile yakınlığın korunması bağlanma sistemi içindeki en temel hedefi oluşturmaktadır. Bu sayede bebeklere güven içinde geliştirebilecekleri bir alan sağlanmaktadır (Sümer & Güngör, 1999). Bebeklik ve erken çocukluk dönemlerinde anne ile kurulan bu bağ, çocuğun kişiliğinin temelinde önemli bir kısım oluşturmakta ve bu özellikler hayat boyu değişime uğramadan devamlılık göstermektedir (Carver & Scheier, 1998).

Bağlanmayı derinlemesine ilk defa inceleyen ve hem çocuklarda hem de yetişkinlerde görülen psikopatolojik tablolarla bağlantısının kurulmasını sağlayan temel aşama ise Bowlby'nin “Bağlanma Kuramı”nı ortaya koyması ile başlamıştır. Bowlby çalışmalarına 1950'li yıllarda başlamış, “bağlanma” terimini iki kişi arasındaki güçlü bir bağ olarak tanımlamış ve kavramın oluşumu için bir köşe taşı oluşturmuştur (Bretherton, 1992). Anne ile çocuk arasında oluşan bu bağlanma, önceleri bebeğin temel ihtiyaçlarını gidermeye yöneliktir. Daha sonra çocuk büyüdükçe onun duygusal gelişimini etkiler ve sağlıklı bir birey olarak toplumda yer almasını sağlar (Kaya-han, 2002). Ayrıca bağlanma kuramının merkezine anne çocuk bağı yerleştirmiş ve çocuğun fiziksel ve psikolojik açıdan sağlıklı birey olarak yetişmesinde, anne çocuk ilişkisinin kalitesinin önemini vurgulamıştır (Weber, 2003). Bowlby'e göre bağlanmanın insan hayatı için üç temel işlevi vardır:

Kaynakça

- Ainsworth, M. D. S. (1967). Infancy in Uganda: Patterns of Attachment Behavior.
- Ainsworth, M. D. S. (1989). "Attachments Beyond Infancy". *American Psychologist*, 44, (4), 709-716.
- Ainsworth, M. D. S. & Marvin, R. S. (1995). On the Shaping of Attachment Theory and Research: An Interview with Mary D.S. Ainsworth. *Monographs of the Society for Research in Child Development*, 60(2/3), 3-21.
- Barglow, P., Vaughn, B. E. & Molitor, N. (1987). Effects of Maternal Absence Due to Employment on Quality of Infant-Mother Attachment in a Low-Risk Sample. *Child Development*, 58(4), 945-954.
- Bartholomew, K. & Horowitz, L. M. (1991). "Attachment Styles Among Young Adults: A Test of a Four-Category Model". *Journal of Personality and Social Psychology*, 61, 226-244.
- Bowlby, J. (1980). "Attachment and Loss": Vol. III. Loss.
- Bretherton, I. (1992). The origins of attachment theory: John Bowlby and Mary Ainsworth. *Dev Psychol*, 28(5) 759-75.
- Carver, C. & Scheier, M. (1998). *Perspectives on psychology*, Cambridge University Press;: 281-282.
- Eder, R., & Mangelsdorf, S. (1997). The emotional basis of early personality development: Implications for the self concept, *Handbook of Personality Psychology*.
- Grazyna, A. (2004). *Maternal Parenting and Children's Conscience: Early Security as Moderator* : First published: 19 July .
- Goulet, C. - Bell, L. - Tribble, D., et al. (1998). A concept analysis of parent- infant attachment, *J Adv Nurs (JAN)*, 28(5): 1071-81.
- Hazan, C. & Shaver, P. R. (1987). "Romantic Love Conceptualized as an Attachment Process". *Journal of Personality and Social Psychology*, 52, 511-524.
- Holmes, J. (1997). *John Bowlby&Attachment Theory*. s:127, 137-140, 185-196, Routledge.
- Hortaçsu, N. & Cesur, S. (1993). "Relationship Between Depression and Attachment Styles in Parent-Child Institution-Reared Turkish Children". *Journal of Genetic Psychology*, 154(3), 329-338.
- Hortaçsu, N. (2003). *insan ilişkileri. İmge Kitabevi Yayınları*.
- Jacobsen, T. (1998). "Delay Behavior at Age Six: Links to Maternal Expressed Emotion". *The Journal of Genetic Psychology*, 159(1), 117-120.
- Karen, R. (1998). *Becoming attached*, Oxford University Press, New York, s: 6,17-24, 41, 43, 94, 107.
- Kayahan, A. (2002). *Annelerin Bağlanma Stilleri ve Çocukların Algıladıkları Kabul ve Reddin Çocuk Ruh Sağlığı ile ilişkileri*, Ege Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü (Yayımlanmamış Yüksek Lisans Tezi), İzmir.
- Kozłowska, K. & Hanney, L. (2002). "The Network Perspective: An Integration of Attachment and Family Systems Theories". *Family Process*, 41, 285-312.
- Leibowitz, J., - Ramos-Marcuse, F., - Arsenio, W. F. (2002). "Parent-Child Emotion Communication, Attachment, and Affective Narratives". *Attachment & Human development*, 4(1), 55-67.
- Ollendick, T., Byrd D.A. (2001). *Anxiety disorders*. In: Michel Harsen, Vincent B. Van Hasselt (Eds) *Advanced Abnormal Psychology* s: 231 New York: Kluwer.
- Öztürk, M.O. (2002). *Ruh sağlığı ve bozuklukları*, Nobel Tıp Kitapevleri, s:566-570, Ankara.
- Peck, S. D. (2003) "Measuring Sensivity Moment-by-Moment: A Microanalytic Look at the Transmission of attachment". *Attachment & Human Development*, 5, 38-63.
- Pickover, S. (2002). "Breaking the Cycle: A Clinical Example of Disrupting an Insecure Attachment System". *Journal of Mental Health Counselling*, 24, 358-366.
- Posada, G., Carbonell, O. A, Alzate, G. ve Plata, S. J. (2004). *Through Colombian Lenses: Etnographic and Conventional Anayses of Maternal Care and Their Associations with Secure Base Behavior: Developmental Psychology*, 40(4), 508-518.
- Sümer, N., Güngör, D. (1999). Yetişkin bağlanma stilleri ölçeklerinin Türk örneklemini üzerinde psikometrik değerlendirmesi ve kültürlerarası bir karşılaştırma, *Türk Psikoloji Dergisi*, 14(43):71-106.

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları

Solmaz, T. (2002). Psikolojinin alt alanları, romantik bağlanma: Bebeklik dönemi bağlanma süreci, yetişkin bağlanma stilleri ve romantik ilişkiler, *Türk Psikoloji Bülteni*, 24-25: 105-13.

Tüzün, O., Sayar K., (2006). Bağlanma Kuramı ve Psikopatoloji, *Düşünen Adam*; 2006, 19(1):24-39.

Van Ijzendoorn, M. H. - Bakermans-Kranenburg, M.J. (2003). "Attachment Disorders and Disorganized Attachment: Similar and Different". *Attachment & Human development*, 5, 313-320.

Waters, E. (1978). The Reliability and Stability of Individual Differences in Infant- Mother Attachment. *Child Development*, 49, 483-494.

Weber, D. A. (2003). "A Comparison of Individual Psychology and Attachment Theory. *Journal of Individual Psychology*", 59, (3), 246-262.

Winnicott, D.W. (1998) *Oyun ve gerçeklik*, Metis Ötekini Dinlemek Yayınları, S:10-11.

Bölüm 7

ÜLKEMİZDE TOPUK KANI İLE UYGULANAN YENİDOĞAN TARAMALARINA BAKIŞ

Gülçin YAPICI¹, Aylin YENİOCAK TUNÇ²

Giriş

Çocuk morbidite ve mortalitesinde hem geçmişten günümüze hem de coğrafik olarak dünyada önemli farklılıklar bulunmaktadır. XX. yüzyılın sonlarında gelişmiş ülkeler başta olmak üzere birçok ülkede toplumun barınma ve beslenme gibi olanaklarının iyileşmesi, ulusal düzeyde aşı programlarının uygulanması gibi faktörlere bağlı olarak enfeksiyon hastalıkları önemli ölçüde kontrol altına alınmıştır. Bu durumda konjenital metabolik hastalıkların erken tanı ve tedavisi önem kazanmıştır (Stanton & Behrman, 2015).

Hastalıklara henüz belirti vermediği dönemde erken tanı koymak hastalığın geri dönüşümsüz sonuçlarına engel olabilmek açısından oldukça önemlidir. Erken teşhis, yeterli tıbbi müdahale ve acil tedavi, nörolojik hasarı önlemek, morbidite ve mortaliteyi azaltmak için taramaların yapılması önerilmektedir (Berry, 2015).

Tarama, "testlerin, muayenelerin ya da hızlı bir şekilde uygulanabilecek diğer prosedürlerin uygulanmasıyla, tanınmayan hastalığın ya da kusurun muhtemel tanımlanması" olarak tanımlanmıştır. Tarama testleri görünüşe göre iyi kişileri, muhtemelen hastalığa sahip olan bir kişiyi hastalığı olmayan kişilerden ayırmaktadır. Bir tarama testi tanısal amaçlı değildir. Pozitif veya şüpheli bulguları olan kişiler, teşhis ve gerekli tedavi için doktorlarına yönlendirilmelidir (Wilson & Junger, 1968). Bir hastalık veya bozuklukla ilgili tarama yapılmasına karar vermek için taranacak hastalığın ve tarama testinin bazı özellikleri olmalıdır. Taranan durum toplumda önemli bir sağlık sorunu olmalı, hastalığın erken tespit edilebileceği uzun bir latent veya erken semptomatik evresi olmalı, hastalığın doğal seyri yeterince bilinmeli, tanı ve tedavi olanakları mevcut olmalı, test toplum için kabul edilebilir olmalı, olgu bulma maliyeti (hastaların tanı, tedavisi ve tüm tıbbi bakım harcamaları) ekonomik olarak karşılanabilir olmalı ve eva bulma, «bir kez ve herkes için» bir proje değil, sürekli bir süreç olmalıdır (Wilson & Junger, 1968).

¹Doç. Dr. Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı, gulyapici@yahoo.com.tr

²Araş.Gör.Dr. Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı, draylinyeniocak@outlook.com

ile birinci basamak sağlık hizmeti veren sağlık profesyonelleri ve hastanın tedavisini gerçekleştiren uzmanlar arasında önemli bir iletişime gereksinim duyar. Ayrıca bu hizmetlerin tamamının sağlık güvenlik kurumları tarafından karşılanması gerekir. Tüm adımların uygun şekilde gerçekleşmesi tarama programının amacına ulaşmasını ve başarısını getirecektir.

Kaynakça

- Ataş, A., Çakmak, A. & Karazeybek, H. (2007). Konjenital Hipotiroidizm. *J CurrPediatri*, 5, 70-76.
- Baykal, T., Hüner, G., Şarbat, G. & Demirkol, M. (1998). Incidence of biotinidase deficiency in Turkish newborns. *Actapædiatr*, 87,1102-1103.
- Bekhit, O.E.M. & Yousef, R.M. (2013) Permanent and Transient Congenital Hypothyroidism in Fayoum, Egypt: A Descriptive Retrospective Study. *PLoS ONE*, 8(6), e68048. Doi:10.1371/journal.pone.0068048.
- Berry S.A. Newborn Screening. *ClinPerinatol*, 42 (2015) 441-453. Doi: 10.1016/j.clp.2015.03.002.
- Burgel, P.R., Bellis, G., Olesen, H.V., Viviani, L., Zolin, A., Blasi, F. & Elborn, J.S. (2015). Future trends in cystic fibrosis demography in 34 European countries. *EurRespir J*, 46, 133-141. Doi: 10.1183/09031936.00196314.
- Burgut, Ö., Gürsoy, A., ÖnleniMungan, N., Kör, D. & Şeker Yılmaz, B. (2015). Fenilketanüri Hastalığı Ötekileştiriliyor mu? Sosyolojik Bir Değerlendirme. *13. Ulusal Metabolik Hastalıklar ve Beslenme Kongresi*, 14-18 Nisan 2015, Adana, s.197.
- Büyükgebiz, A. (2013). Newborn Screening for Congenital Hypothyroidism. *J Clin Res PediatrEndocrinol*, 5(Suppl 1), 8-12. Doi: 10.4274/Jcrpe.845.
- Cowan, T.M., Kazerouni, N.N., Dharajiya, N., Lorey, F., Roberson, M., Hodgkinson, C. & Schrijver, I. (2012). Increased incidence of profound biotinidase deficiency among Hispanic newborns in California. *Mol Genet and Metab*, 106, 485-487. Doi:10.1016/j.ymgme.2012.05.017.
- Cunningham, D. & Eyal, F.G. (2017). *Neonatoloji*. (7. Baskı). (Çev. Ed. Çoban A, İnce Z.) İstanbul. İstanbul Tıp Kitabevleri 176-180.
- Cystic Fibrosis Foundation (2016). *Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry 2015 Annual Data Report*. Bethesda, Maryland. (08/08/2018 tarihinde <https://www.cff.org/Our-Research/CF-Patient-Registry/2015-Patient-Registry-Annual-Data-Report.pdf> adresinden ulaşılmıştır).
- Davis, P.B. (2006). Cystic Fibrosis Since 1938. *Am J RespirCrit Care Med*, 173, 475-482. Doi: 10.1164/rccm.200505-8400E.
- Demirkol, M., Gizewska, M., Giovannini, M. & Walter, J. (2011). Minireview. Follow up of phenylketonuria patients. *Mol Genet and Metab*, 104, 31-9. Doi: 10.1016/j.ymgme.2011.08.005.
- Dilli, D., Özbaşı, S., Acıcan, D., Yamak, N., Ertek, M. & Dilmen, U. (2013). Establishment and Development of a National Newborn Screening Programme for Congenital Hypothyroidism in Turkey. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*, 5(2), 73-79. Doi: 10.4274/Jcrpe.929.
- Egan, M. (2015). KistikFibrozis. TeomanAkçay (Çev. Ed.), *Nelson Pediatri* içinde (s.1481-1490). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri.
- Elborn, J.S. (2016). Cystic fibrosis. *Lancet*, 388, 2519-31. Doi: 10.1016/S0140-6736(16)00576-6.
- Evcili, F., Cesur, B., Yurtsal, B. & Kaya, N. (2017). Annelerin yenidoğan tarama testlerine ilişkin görüşlerinin ve tarama programlarına katılma durumlarının belirlenmesi. *Mersin Univ Sağlık Bilim Derg*, 10(1), 25-35.
- Ganji, F., Naseri, H., Rostampour, N., Sedighi, M. & Lotfizadeh, M. (2018). Assessing the Phenylketonuria Screening Program in Newborns, Iran 2015-2016. *Acta Med Iran*, 56(1), 49-55.
- Gaudino, R., Garel, C., Czernichow, P. & Leger, J. (2005). Proportion of various types of thyroid disorders among newborns with congenital hypothyroidism and normally located gland: a regional cohort study. *ClinEndocrinol (Oxf)*, 62(4), 444-448. Doi: 10.1111/j.1365-2265.2005.02239.x
- González, E.C., Carvajal, F., Frómata, A., Arteaga, A.L., Castells, E.M., Espinosa, T., Coto, R., Pérez, P.L., Tejada, Y., Río, L.D., Segura, M.T., Almenares, P., Robaina, R. & Fernández, J.L. (2013). Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia in Cuba: Six years of experience. *ClinicaChimicaActa*, 421, 73-78. Doi: 10.1016/j.cca.2013.02.020
- Gu, X.F. & Wang, Z.G. (2004). Screening for phenylketonuria and congenital hypothyroidism in 5.8 million neonates in China. *Zhonghua Yu Fang Yi XueZaZhi*, 38(2), 99-102.

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları

- Harris, K.B. & Pass, K.A. (2007). Increase in congenital hypothyroidism in New York State and in the United States. *Mol Genet and Metab*, 91(3), 268-277. Doi: 10.1016/j.ymgme.2007.03.012.
- Heather, N.L., Seneviratne, S.N., Webster, D., Derraik, J.G.B., Jefferies, C., Carll, J., Jiang, Y., Cutfield, W.S. & Hofman, P.L. (2015). Newborn Screening for Congenital Adrenal Hyperplasia in New Zealand, 1994-2013. *J Clin Endocrinol Metab*, 100, 1002-1008. Doi: 10.1210/jc.2014-3168.
- İzol Torun, A.N. & Kulaksızoğlu, M. & Başçıl Tütüncü, N. (2007) Konjenital Adrenal Hiperplazi. *Türkiye Klinikleri J Med Sci*, 27, 261-271.
- Kopacek, C., Castro, SM., Prado, MJ., Dornelles da Silva, CM., Beltrão, LA. & Spritzer, PM. (2017). Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia in Southern Brazil: a population based study with 108,409 infants. *BMC Pediatrics*, 17 (22) 1-7. Doi: 10.1186/s12887-016-0772-x.
- Köksal, G. & Gökmen, H. (2012). *Metabolik Hastalıklarda Beslenme*. Ankara: Reklam Kurdu Ajansı
- Kör, D., Şeker Yılmaz, B., Kartal, E., Keleş, H., Eren, H., Şeydaoğlu, G. & Önenli Mungan, N. (2015). Metabolik ve Sosyolojik Boyutuyla Adana'da 2 yıllık Fenilketonüri Tarama Programı. *13. Ulusal Metabolik Hastalıklar ve Beslenme Kongresi*, 14-18 Nisan 2015, Adana, s.194.
- Küçükkasap T. (2013). *Türkiye'de fenil ketonüri hastalığında tanı, tedavi, izlem ve uygulamaların saptanması*. Ankara, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Beslenme ve Diyetetik Programı Doktora Tezi.
- LaFranchi, S. (2015). Hipotiroidi. Teoman Akçay (Çev. Ed.), *Nelson Pediatri* içinde (s.1895-1899). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri.
- LemanŁska, D.T., Kopiec, M.K. & Starzyk, J. (2005). Screening for congenital hypothyroidism: the value of retesting after four weeks in neonates with low and very low birth weight. *J Med Screen*, 12, 166-169. Doi: 10.1258/096914105775220697.
- Loeber, J.G. (2007). Neonatal screening in Europe; the situation in 2004. *J Inherit Metab Dis*, 30, 430-438. Doi: 10.1007/s10545-007-0644-5.
- Mitrovic, K., Vukovic, R., Milenkovic, T., Todorovic, S., Radivojevic, J. & Zdravkovic, D. (2016). Changes in the incidence and etiology of congenital hypothyroidism detected during 30 years of a screening program in central Serbia. *Eur J Pediatr*, 175, 253-259. Doi: 10.1007/s00431-015-2630-5.
- Ohlsson, A., Guthenberg, C., Holme, E. & Döbeln, U.V. (2010). Profound biotinidase deficiency: a rare disease among native Swedes. *J Inherit Metab Dis*, 33 (Suppl 3), 175-180. Doi: 10.1007/s10545-010-9065-y.
- Pang, S. & Shook, MK. (1997). Current status of neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia. *Curr Opin Pediatr*, 9, 419-23.
- Porta, F., Pagliardini, V., Celestino, I., Pavanello, E., Pagliardini, S., Guardamagna, O., Ponzone, A. & Spada, M. (2017). Neonatal screening for biotinidase deficiency: A 30-year single center experience. *Molecular Genetics and Metabolism Reports*, 13, 80-82. Doi: 10.1016/j.ymgmr.2017.08.005.
- Rastogi, MV. & LaFranchi, SH. (2010). Congenital hypothyroidism. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 5 (17), 2-22. Doi: 10.1186/1750-1172-5-17.
- Rezvani, I. & Rezvani, G. (2015). Doğumsal Metabolizma Hastalıklarına Yaklaşım. Teoman Akçay (Çev. Ed.). *Nelson Pediatri* içinde (s. 418-421). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri
- Rock, M.J. (2007). Newborn Screening for Cystic Fibrosis. *Clin Chest Med*, 28, 297-305. Doi: 10.1016/j.ccm.2007.02.008
- Rose, S.R., Brown, R.S., & Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. (2006) Update of Newborn Screening and Therapy for Congenital Hypothyroidism. *Pediatrics*, 117(6), 2290-2303. Doi:10.1542/peds.2006-0915
- Skordis, N., Toumba, M., Savva, SC., Erakleous, E., Topouzi, M., Vogazianos, M. & Argyriou, A. (2005). High prevalence of congenital hypothyroidism in the Greek Cypriot population: results of the neonatal screening program 1990-2000. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 18(5), 453-61.
- Southern, KW, Munck, A., Pollitt, R., Travert, G., Zanolli, L., Roelse, JD. & Castellani, C. (2007). A survey of newborn screening for cystic fibrosis in Europe. *Journal of Cystic Fibrosis*, (6), 57-65. Doi: 10.1016/j.jcf.2006.05.008
- Stanton, BF. & Behrman, RE. (2015). Pediatriye Genel Bakış. Teoman Akçay (Çev. Ed.), *Nelson Pediatri* içinde (s.1-4). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri
- Şenses, DA., Şimşek, E., Ersöz Yar, N., Keskin, M. & Kocabay, K. (2006). İnfanti İspazm şeklinde başlangıç gösteren biotinidaz eksikliği. Bir vaka takdimi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, 49, 121-124.
- Targum, S.D & Lang, W. (2009). Research to practice. Neurobehavioral problems associated with phenylketonuria. *Psychiatry (Edgement)*, 7(12), 29-32. Tarım, O.F. & Yordam, N. (1992). Congenital hypothyroidism in Turkey: a retrospective evaluation of 1000 cases. *The Turkish Journal of Pediatrics*, 34(4), 197-202.

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları

Thodi, G. & Schulpis, K.H. & Molou, E. & Georgiou, V. & Loukas, Y.L. & Dotsikas, Y. & Papadopoulou, K. & Biti, S. (2013) High incidence of partial biotinidase deficiency cases in newborns of Greek origin. *Gene*, 524, 361-362. Doi: 10.1016/j.gene.2013.04.059

T.C. Sağlık Bakanlığı (2006). *Neonatal Tarama Programı Genelgesi* (31/08/2018 tarihinde <https://www.saglik.gov.tr/TR,11079/neonatal-tarama-programi-genelgesi-2006--130.html> adresinden ulaşılmıştır).

T.C. Sağlık Bakanlığı (2011). *Sosyal Güvenlik Kurumu Sağlık Uygulama Tebliği*. (31/08/2018 tarihinde https://www.istanbuleczaciodasi.org.tr/?page=duyurular&anns_ID=2824 adresinden ulaşılmıştır).

T.C. Sağlık Bakanlığı (2014). *Yenidoğan Tarama Programı Genelgesi* 2014/73. (17/07/2018 tarihinde http://www.adanasm.gov.tr/uploads/subeler/sbs/files/1ntp_2014_genelge.pdf adresinden ulaşılmıştır).

T.C. Sağlık Bakanlığı (2015a). *Yenidoğan Tarama Programı*. (31/08/2018 tarihinde <https://dosyaism.saglik.gov.tr/Eklenti/11173,259822214447pdf.pdf?0> adresinden ulaşılmıştır).

T.C. Sağlık Bakanlığı (2015b). *Kistik Fibrozis Yenidoğan Tarama Programı* (22/03/2018 tarihinde <https://dosyaism.saglik.gov.tr/Eklenti/9856,pdfyenidoğan-tarama-programipdf.pdf?0> adresinden ulaşılmıştır).

T.C. Sağlık Bakanlığı (2015c). *Kistik Fibrozis Yenidoğan Tarama Testi İle Tanı Alan Hastaları İzleme Rehberi*. Refika Ersu (ed.), Erkan Çakır (ed.)

T.C. Sağlık Bakanlığı (2017). *Bebek Çocuk Ergen İzlem Protokolleri* (01/08/2018 tarihinde <https://dosyaism.saglik.gov.tr/Eklenti/9010,bebek-cocuk-izlem-protokolleripdf.pdf?0> adresinden ulaşılmıştır).

T.C. Sağlık Bakanlığı (2018). *Konjenital Adrenal Hiperplazi Taraması resmi yazısı* (02/08/2018 tarihinde <https://dosyaism.saglik.gov.tr/Eklenti/35553,konjenital-adrenal-hiperplazi-taramasiustya-zixamlpdf.pdf?0> adresinden ulaşılmıştır).

Türk Toraks Derneği (2011). *Türk Toraks Derneği Kistik Fibrozis Tanı ve Tedavi Rehberi*. Doğru Ersöz, D (Ed.), İstanbul: AVES Yayınevi

White, PC. (2015). Konjenital Adrenal Hiperplazi ve İlişkili Hastalıklar. Teoman Akçay (Çev. Ed.), *Nelson Pediatri* içinde (s.1930-1934). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri

Wilson, JM. & Junger, G. (1968). *Principles and practice of screening for disease*. Public Health Papers (Num.34) Geneva: World Health Organization. Chapter 1 Definitions, 11-39

Wolf, B. (2010). Clinical issues and frequent questions about biotinidase deficiency. *Mol Genet and Metab*, 100, 6-13. Doi: 10.1016/j.ymgme.2010.01.003

Wolf, B. (2012). Biotinidase deficiency: "if you have to have an inherited metabolic disease, this is the one to have". *Genet Med*, 14(6), 565-575. Doi: 10.1038/gim.2011.6

Wolf, B. (2016). Biotinidase deficiency and our champagne legacy. *Gene* 589, 142-150. Doi: 10.1016/j.gene.2015.10.010

Yeşilkaya, E. & Sarı, E. (2016). Yenidoğan konjenital adrenal hiperplazitaraması. *TAF Preventive Medicine Bulletin*, 15 (1), 51-57.

Yordam, N., Çalikoğlu, AS., Hatun, S., Kandemir, N., Oğuz, H., Teziç, T. & Özalp, İ. (1995). Screening for congenital hypothyroidism in Turkey. *Eur J Pediatr*, 154, 614-6.

Yükselgüngör, H., Ural, L., Dönmez, M. & Işık, K. (2001). Biotinidaz Eksikliği. *Göztepe Tıp Dergisi*, 16, 179-181.

Zengin, H. & Çınar, N. (2017). Fenilketonüri Bebeklerde Anne Sütü Alımı ile İlgili Gelişmeler ve Zorluklar. *Sted*, 26(5), 213-216.

Zorlu, P., Okumuş, N. & Demircen, F. (2000) Olgu Sunumu: Biotidinaz Eksikliği. *Sted*, 9(9)