

Çocuklarda invaziv Haemophilus influenzae tip b enfeksiyonları

Invasive Haemophilus influenzae type b infections in children

Ergin Çiftçi(*), Pembe Derin Oygur(**), Çiğdem Genç(**), Erdal İnce(***), Ercan Tutar(***)

Haluk Güriz(*), Ahmet Derya Aysev (****), Ülker Doğru(****)

Özet

Haemophilus influenzae tip b suşları menenjit, pnömoni, ampiyem, epiglottit, sellülit, septik artrit, perikardit ve bakteriyemi gibi ciddi enfeksiyonlara yol açmaktadır. Burada invaziv H. influenzae tip b enfeksiyonu olan beş çocuk hasta sunulmaktadır. Hastaların hepsi de 2 yaşın altındaydı. Hiçbir hastaya H. influenzae tip b aşısı yapılmamıştı. Uygun antibiyotik ve cerrahi girişim ile bütün hastalar sekelsiz olarak iyileşmiştir. Ülkemizde H. influenzae tip b enfeksiyonlarının önlenmesi için H. influenzae tip b aşılmasının rutin aşı takvimine alınması gereklidir.

Anahtar kelimeler: *Haemophilus influenzae tip b, menenjit, pnömoni, ampiyem, bakteriyemi, preseptal sellülit*

Summary

Haemophilus influenzae type b strains cause severe infections such as meningitis, pneumonia, empyema, epiglottitis, cellulitis, septic arthritis, pericarditis and bacteremia. In this report, five children with invasive H. influenzae type b infection are presented. All patients were younger than two years. None of the patients was immunized with H. influenzae type b vaccine. All of the patients treated with appropriate antibiotics and surgical interventions recovered without sequel. H. influenzae type b vaccination must be added to routine vaccination schedule in order to prevent H. influenzae type b infections in our country.

Key words: *Haemophilus influenzae type b, meningitis, pneumonia, empyema, bacteremia, preseptal cellulitis*

Giriş

Haemophilus influenzae gram-negatif pleomorfik bir kokobasildir. Kapsüllü H. influenzae izolatları tip a, b, c, d, e ve f olmak üzere antijenik ve biyokimyasal olarak farklı altı serotip şeklinde sınıflandırılmıştır. H. influenzae tip b (HİB) özellikle bu bakteriye karşı aşılanmamış çocuklarda en sık invaziv enfeksiyon oluşturan serotiptir. HİB çocuk-

larda menenjit, pnömoni, ampiyem, epiglottit, sellülit, septik artrit, perikardit ve bakteriyemi gibi ciddi enfeksiyonlara yol açar (1). H. influenzae suşlarının üretilmesi için eritrositler içinde bulunan X (hematin) ve V (fosfopiridin nükleotid) faktörleri içeren çukulatalı agar gibi zenginleştirilmiş besi yeri gerektiğinden her laboratuvarında bu etkenin üretilmesi güç olmaktadır. Bu zorluk nedeniyle ülkemizde H. influenzae enfeksiyonlarının epidemi-

(*) Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzm.Dr.

(**) Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Dr.

(***) Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Doç.Dr.

(****)Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Prof.Dr.

Yazışma adresi: Uzm.Dr. Ergin Çiftçi, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, 06100 Dikimevi-Ankara, +900312-362 30 30, Faks: +900312-362 05 81, e-mail: erginciftci@doctor.com

yolojisi ile ilgili bilgimiz çok kısıtlıdır (2-6). HİB aşılması ile invaziv HİB enfeksiyon sıklığı belirgin olarak azaltılabilmektedir (7, 8). Ülkemizde ise HİB aşısı yaygın olarak yapılamamaktadır. Bu nedenle ülkemizdeki çocuklar H. influenzae invaziv enfeksiyonlarına karşı her zaman maruz kalabilirler. Bu nedenlerle ülkemizdeki HİB enfeksiyonlarının üzerinde daha titizlikle durulması gerekmektedir. Bu konuya dikkat çekmek amacıyla kliniğimizde son iki yıl içinde invaziv HİB enfeksiyonu tanısıyla izlenen beş çocuk hasta sunulmaktadır.

Olgu 1

Dokuz aylık kız hasta bir gün önce aniden başlayan ateş, kusma, sağ gözde şişlik ve kızarıklık yakınmaları ile getirildi. Hastanın muayenesinde göz kapaklarındaki şişlik nedeniyle sağ gözü tamamen kapalıydı (Şekil 1). Laboratuvar bulgularında Hb: 9.5 g/dl, BK: 16 100/mm³ (%62 segment, %20 lenfosit, %18 stab), PLT: 511 000/mm³, ESR: 80 mm/saat, CRP: 21 mg/dl olarak saptandı. Orbital BT ile enfeksiyonun orbital septumun önünde sınırlı olduğu gösterildi. Hastaya periorbital sellülit tanısıyla ampisilin-sulbaktam (200 mg/kg/gün) intravenöz olarak başlandı. Tedavinin ikinci gününde kusmaları başlayan hastanın muayenesinde fontanel bombeliği saptanması nedeniyle lomber ponksiyon yapıldı. Beyin omurilik sıvısının (BOS) basıncı normal, görünümü opalesan, protein 24 mg/dl, glikoz 65 mg/dl (eş zamanlı kan şekeri: 137 mg/dl), mikroskopisinde 660 lökosit/mm³, Wright boyamada %100 segment,



Şekil 1: Hastanın sağ göz kapağında şişlik görülmektedir.

Gram boyamada seyrek gram negatif kokobasil görüldü, ancak BOS kültüründe üreme olmadı. Bu bulgularla hastada pürülan menenjit geliştiği düşünüldü. Ampisilin-sulbaktam kesilerek seftriakson (100 mg/kg/gün) ve vankomisin (60 mg/kg/gün) tedavisi başlandı. Bir gün sonra hastanın kan kültüründe HİB üredi. Bu nedenle vankomisin kesilerek tedaviye seftriakson ile devam edildi. Bu tedavi ile hastanın ateşi düştü, genel durumu düzeldi. Seftriakson tedavisi 14 güne tamamlanarak kesildiğinde hastanın periorbital sellülit bulguları üst göz kapağında yaklaşık 1 cm çapında sert kıvamda bir lezyon bırakarak geriledi. Bu durum apseleşmeye gidiş olarak yorumlanarak hastanın tedavisine oral sefuroksim ile devam edildi. İki haftalık oral tedavi ile hastanın göz bulguları tamamen geriledi. Hastanın menenjit geçirmesi nedeniyle yapılan nörogelişimsel değerlendirmede hastada herhangi bir sekel saptanmadı. BAER ile yapılan işitme testi normaldi.

Olgu 2

Yirmi aylık erkek hasta bir gündür olan ateş, öksürük ve solunum sıkıntısı yakınmaları ile getirildi. Hastanın muayenesinde genel durumu kötü, vücut ısısı 37°C, solunum sayısı 82/dk, subkostal ve interkostal retraksiyonlar, burun kanadı solunumu ve sol hemitoraksta solunum sesleri azalmış olarak bulundu. Laboratuvar bulgularında Hb: 11.7 g/dl, BK: 2 700/mm³ (%22 segment, %26 lenfosit, %12 monosit, %40 stab), PLT: 345 000/mm³, ESR: 50 mm/saat, CRP: 18.8 mg/dl olarak saptandı. Akciğer grafisinde solda pnömoni ve minimal plörezi saptanan hastaya ampisilin-sulbaktam 200 mg/kg/gün başlandı. Tedavinin ikinci gününde solunum sıkıntısı devam eden hastanın akciğer grafisinde pnömonik infiltrasyon ve plevral effüzyonda artış saptanarak hastaya torasentez yapıldı. Plevral sıvısının analizinde görünümü pürülan, protein 3.9 g/dl, glikoz 1 mg/dl, LDH 5 256 U/L, mikroskopisinde 59 800 lökosit/mm³, Wright boyamada %100 segment, Gram boyamada gram negatif kokobasil görüldü ve kültüründe HİB üredi. Hastaya ampiyem tanısıyla göğüs tüpü konuldu. Tedavinin üçüncü gününde taşikardisi ortaya çıkan hastanın telekardiografisinde kardiyomegali ve ekokardiografisinde perikardiyal effüzyon saptanarak perikar-

diyosentez yapıldı (Şekil 2). Elde edilen sıvının pürülan vasıfta olması nedeniyle hastanın perikard boşluğuna da tüp konuldu. Hastanın kan, plevra ve perikard kültürlerinde HİB üredi. Hastanın klinik tablosu ağırlaştığından antibiyotiği seftriaksona değiştirildi. Göğüs ve perikard tüplerinin çekilmesinden sonra hastanın genel durumu giderek düzeldi. Ateşinin sürmesi nedeniyle çekilen toraks BT ile lokalize plevral effüzyon saptandı. Bu bölgeye yapılan torasentez ile sıvı alınamayan hasta antibiyotik tedavisi ile izlendi. Seftriakson tedavisi bir ay sürdürüldü. İzlemde hastanın akciğer grafisi normale döndü. Ekokardiografi ile yapılan kontrollerinde perikardiyal effüzyon tamamen kayboldu ve konstrüktif perikardit gelişimi saptanmadı. Bu bulgularla hastanın sekelsiz olarak iyileştiği düşünüldü.

Olgu 3

Bir yaşında kız hasta iki gündür olan ateş ve solunum sıkıntısı yakınmaları ile getirildi. Hasta bir hafta önce vücudunda döküntü yakınmasıyla doktora başvurmuş ve su çiçeği tanısı almıştı. Hastanın muayenesinde iyileşmekte olan su çiçeği döküntüsünün yanında, genel durumu kötü, solunum sayısı 88/dk, subkostal ve interkostal retraksiyonlar, burun kanadı solunumu ve sağ hemitoraksta solunum sesleri azalmış olarak saptandı. Ayrıca karaciğer 5 cm ve dalak 3 cm ele geliyordu. Laboratuvar bulgularında Hb: 9.5 g/dl, BK: 26 100/mm³ (%24 segment, %32 lenfosit, %4 monosit, %40 stab), PLT: 246 000/mm³, ESR: 92 mm/saat, CRP: 24.4 mg/dl olarak saptandı Akciğer grafisinde sağ he-

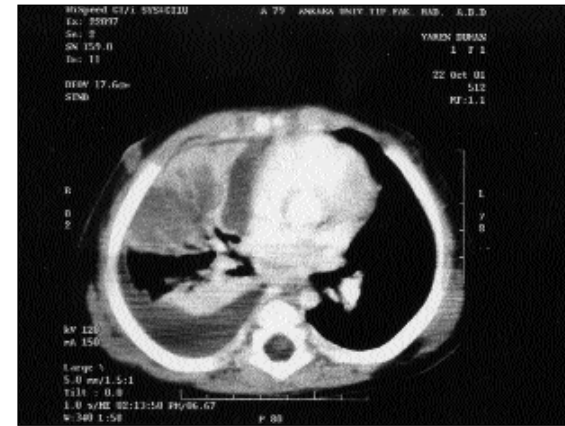


Şekil 2: Ekokardiografide sol ventikül yan duvarında perikardiyal effüzyon ve effüzyon içinde fibrin bantları (ok ile işaretli) görülmektedir.

mitoraks tamamen kapalıydı. Toraks BT ile sağ akciğer içinde çok sayıda apseleşme odakları da olan pnömonik konsolidasyon ve plevral effüzyon saptandı (Şekil 3). Yapılan torasentez ile pürülan görümden sıvı alındı. Bu sıvının incelemesinde; protein 4.8 g/dl, glikoz 1 mg/dl, LDH 17 523 U/L, mikroskopisinde 152 000 lökosit/mm³, Wright boyamada %100 segment, Gram boyamada gram negatif kokobasil görüldü. Hastaya ampicilin-sulbaktam (200 mg/kg/gün) başlandı. Ayrıca ampiyem nedeniyle göğüs tüpü konuldu. Hastanın kan ve plevral sıvı kültürlerinde HİB üredi. Hastanın klinik tablosunun ağır olması nedeniyle antibiyotiği seftriaksona değiştirildi. Göğüs tüpü drenajın kesilmesiyle çekildi. Hastanın izleminde akciğer içinde çok sayıda apse gelişti. Ancak hastaya cerrahi girişim yapılmaksızın, tedaviye metranidazol eklenerek izlendi. Antibiyotik tedavisi toplam beş hafta sürdürüldü. Bir ay sonra yapılan kontrolde akciğer grafisinin tamamen normale döndüğü saptandı.

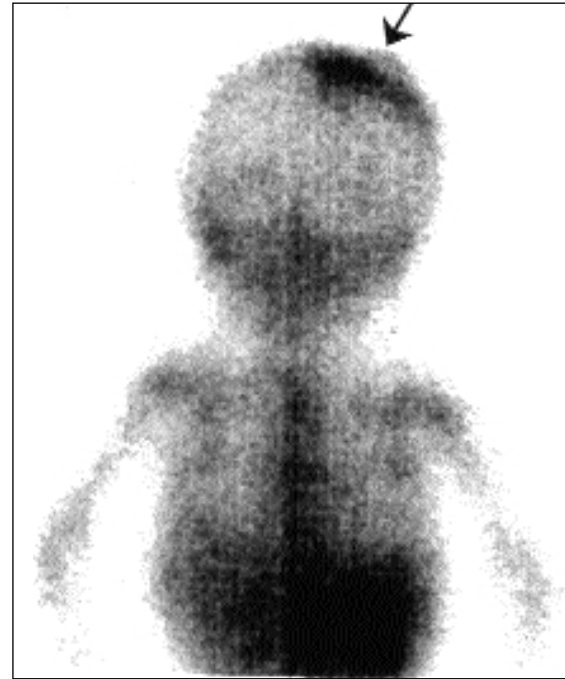
Olgu 4

On aylık erkek hasta iki gündür olan ateş ve bir gündür olan dalgınlık yakınmaları ile getirildi. Hastanın muayenesinde genel durumu kötü, letarjik ve fontaneli bombe olarak saptandı. Laboratuvar bulgularında Hb: 11.1 g/dl, BK: 5 600/mm³ (%48 segment, %36 lenfosit, %8 monosit, %8 stab), PLT: 210 000/mm³, ESR: 24 mm/saat, CRP: 0.52 mg/dl olarak saptandı. Yapılan lomber ponksiyonda BOS basıncı artmış, görünümü bulanık,



Şekil 3: Toraks BT kesitinde sağ akciğerde konsolidasyon, akciğer parankimi içinde çok sayıda apseleşme odağı ve sağda plevral effüzyon görülmektedir.

protein 154 mg/dl, glikoz 14 mg/dl (simültane kan şekeri: 119 mg/dl), mikroskopisinde 7200 lökosit/mm³, Wright boyamada %100 segment, Gram boyamada gram negatif kokobasil görüldü. Bu bulgularla pürülan menenjit tanısı konularak seftriakson (100 mg/kg/gün) ve deksametazon (0.6 mg/kg/gün, iki gün süreyle) tedavisi başlandı. Bir gün sonra hastanın kan ve BOS kültürlerinde HİB üredi. Tedavinin ikinci gününde bakılan ESR: 70 mm/saat, CRP: 34.1 mg/dl olarak saptandı. Seftriakson tedavisinin on dördüncü gününde yapılan lomber ponksiyon normal bulunmasına karşın hastanın ateşi yüksek, ESR: 134 mm/saat, CRP: 10.5 mg/dl bulunması ve kraniyal BT'nin normal olması nedeniyle fokal enfeksiyon açısından tüm vücut sintigrafisi çekildi. Bu incelemede kraniyumda orta hatta keskin sınırla ayrılan sol frontoparietal bölgede ve sol hemisferde normale oranla yaygın aktivite artışı saptandı (Şekil 4). Bu bölgeyi görüntülemek amacıyla yapılan kraniyal MRG'de solda frontoparietal yerleşimli pakimemenjit ve minimal epidural ampiyem saptandı (Şekil 5). Bu bulgularla hastanın seftriakson tedavisine on gün daha devam edildi. Bu tedaviyle hastanın ateşi



Şekil 4: Tüm vücut sintigrafisinde sol frontoparietal bölgede ve sol hemisferde normale oranla diffüz artmış aktivite tutulumu görülmektedir.

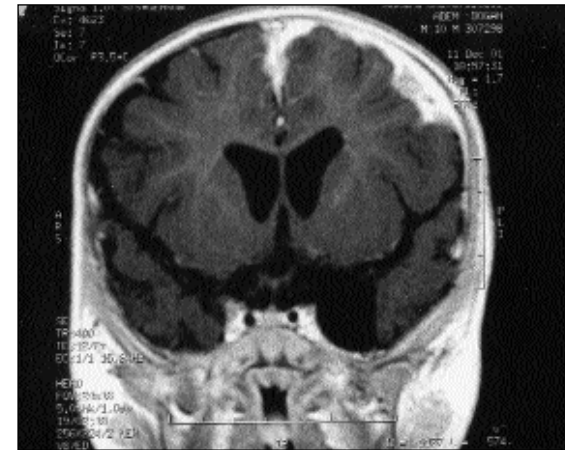
düştü ve akut faz reaktanları normale döndü. İki ay sonra yapılan kraniyal MRG kontrolü normal sınırlarda bulundu. Hastanın menenjit geçirmesi nedeniyle yapılan nörogelişimsel değerlendirmede hastada herhangi bir sekel saptanmadı. BAER ile yapılan işitme testi normaldi.

Olgu 5

Beş aylık kız hasta iki gündür olan ateş ve huzursuzluk yakınmaları ile getirildi. Hastanın muayenesinde 40°C ateş, solukluk ve irritabilite dışında patolojik bulgu saptanmadı. Laboratuvar bulgularında Hb: 9.9 g/dl, BK: 17 200/mm³ (%60 segment, %20 lenfosit, %10 monosit, %4 stab), PLT: 531 000/mm³, ESR: 112 mm/saat, CRP: 5.6 mg/dl olarak saptandı. Akciğer grafisi, idrar incelemesi ve yapılan lomber ponksiyon normal bulundu. Fizik muayene ve laboratuvar bulguları ile ateş odağı belirlenemeyen hasta gizli bakteriyemi olarak kabul edildi. Kan, idrar, dışkı ve BOS kültürleri alınan hastaya seftriakson (100 mg/kg/gün) başlandı. Bir gün sonra hastanın kan kültüründe HİB üredi. Hastanın ateşi tedavinin ikinci gününde düştü. Akut faz reaktanları gerileyen hastanın antibiyotiği yedi güne tamamlanarak kesildi.

Tartışma

Son iki yıl içinde izlediğimiz hastaların klinik bulguları HİB enfeksiyonlarının oldukça agresif seyredebileceğini göstermektedir. Hastalarımızın semp-



Şekil 5: Kraniyal MRG kesitinde frontoparietal yerleşimli pakimemenjit ve minimal epidural ampiyem görülmektedir.

tomlarının başlangıcı ile kliniğe başvuruları arasında geçen zaman nispeten kısa olmasına ve hastalara uygun antibiyotik başlanmasına karşın enfeksiyon ilerlemeye devam etmiştir. Komplikasyonların tam başlangıç zamanını saptamak güç olmakla birlikte, tedavi sırasında bir hastada pürülan menenjit, bir hastada pürülan perikardit ve bir hastada epidural ampiyem gibi başlangıçta saptanmayan komplikasyonların gelişmesi tedaviye karşın enfeksiyonun ilerleyebildiğini göstermektedir.

Periorbital veya orbital sellülitli çocukların bir kısmında bakteriyemi olduğundan klinisyen menenjiti ekarte etmek için lomber ponksiyon yapıp yapmayacağına karar vermelidir. Periorbital veya orbital sellülitli çocuklara i] bir yaşından küçükse, ii] en az iki doz H. influenzae tip b aşısı yapılmamışsa, iii] fizik incelemede menenjit düşündüren herhangi bir bulgu varsa lomber ponksiyon yapılması önerilmektedir (9). Bizim birinci hastamıza menenjit düşünülmediği için başlangıçta lomber ponksiyon yapılmamıştır. Ancak hastamızın izleminde menenjit bulgularının gelişmesi yukarıdaki önerilerin dikkate alınması gerektiğini göstermektedir. Başlangıçta merkez sinir sistemi enfeksiyonu bulguları olmayan ve beyin omurilik sıvısı normal olan periorbital veya orbital sellülitli hastalarda tedavi sırasında da menenjit gelişebildiği bildirilmiştir (10).

Hastalarımızın biri dışında hepsinin başvuru sırasında bakılan akut faz reaktanları oldukça yüksek bulunmuştur. Bununla birlikte pürülan menenjit saptanan hastada akut faz reaktanlarının başvuru sırasında normal olması bu testlerin ciddi HİB enfeksiyonu olasılığını ekarte ettirmeyeceğini göstermektedir. Bu hastada tedavinin ikinci gününde akut faz reaktanları yükselmişse de bu süre pürülan menenjit gibi ciddi bir enfeksiyonda klinisyenin kaybetmeye tahammül edemeyeceği kadar uzun bir süredir. Bu nedenle hasta laboratuvar bulgularından çok klinik bulgulara göre değerlendirilmelidir.

Ülkemizde H. influenzae suşlarının antibiyotiklere duyarlılığı konusundaki bilgiler yetersizdir. Yakın zamanda yapılan çok merkezli bir araştırmada beta-laktamaz üreten suşlar %7 oranında saptanmıştır (11). İstanbul'dan bildirilen bir diğer araştırmada çocuklardan izole edilen H. influenzae suşlarında beta-laktamaz üretimi %22 olarak saptanmıştır (12). Bu oranlar etkeninin H. influenzae olabilece-

ği düşünülen ciddi enfeksiyonlarda ampirik tedaviye beta-laktamazlara dirençli bir antibiyotik ile başlanması gerektiğini göstermektedir. Bununla birlikte beta-laktamaz üretmeyen suşların %4 kadarının ampisiline dirençli olduğunu gösterilmiştir. Bu suşların direnç mekanizması beta-laktam antibiyotiklere afinitesi azalmış penisilin bağlayan protein üretimidir (1). Bizim hastalarımızdan izole edilen bütün HİB suşlarının ampisilin ve seftriaksona duyarlı olduğu saptanmıştır. Hastalarımızdan tanısı bakteriyemi ve menenjit olan iki hastaya bu enfeksiyonların tedavisinde önerilen antibiyotik olarak seftriakson başlanmıştır. Başlangıçta ampisilinsulbaktam başlanan preseptal sellülitli hastada menenjit gelişmesi nedeniyle seftriaksona geçilmiştir. Bu üç hastanın optimal tedavileri almış oldukları söylenebilir. Diğer iki hastada ise etkenin HİB olduğu saptandıktan sonra seftriakson tedavisine geçilmiştir. Bu iki hastanın başlangıç tedavisi ile de iyileşmeleri olasıysa da klinik tablonun çok ağır olması böyle bir antibiyotik değişikliği kararı verilmesinde etkin olmuştur. Ayrıca seftriakson tedavisi alan hastalara tedavi bitiminde profilaksi verilmesi gerekmemektedir (1). Hastalarımızdan ailesinde 4 yaşından küçük ve HİB aşısı yapılmamış çocuklar bulunan üç ailenin bütün bireylerine rifampin profilaksisi verilmiştir.

Hastaların klinik tablosunun ağır olmasına karşın hepsi uzun dönemde sekelsiz iyileşmiştir. Bu gözlem uygun tedavi yöntemleri ile HİB enfeksiyonlarının başarıyla tedavi edilebileceğini göstermektedir.

Bizim hastalarımızın hepsi de iki yaşın altında ve HİB aşısı yapılmamış çocuklardı. HİB aşılması ile invaziv HİB enfeksiyon sıklığı belirgin olarak azaltılabilmesine karşın ülkemizde HİB aşısı yaygın olarak yapılmamaktadır. HİB aşılmasının rutin aşı takvimine alınması ülkemizde de HİB enfeksiyonlarının yol açtığı morbidite ve mortalitenin azalmasını sağlayabilecektir.

Kaynaklar

1. Daum RS. Haemophilus influenzae. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (Eds.). Nelson Textbook of Pediatrics, 16th Ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2000: 833-7.

2. Kanra G, Akan O, Ecevit Z, Ceyhan M, Seçmeer G. Microorganisms involved in acute bacterial meningitis in children and the role of Haemophilus influenzae. Turk J Pediatr 1996; 38: 407-12.
3. Akçakaya N, Camcıoğlu Y, Belbek S, Eskazan G, Çokugraş H. Haemophilus influenzae type b colonization in children in a hospital-based day care center. Eur J Epidemiol 2001; 17: 313-6.
4. Taştan Y, Alikasıfoğlu M, İlter Ö, et al. Natural immunity to Haemophilus influenzae type b among healthy children in Istanbul, Turkey. Indian Pediatr 2000; 37: 414-7.
5. Akçakaya N, Torun MM, Söylemez Y, et al. Incidence of H. influenzae in a day-care center. Turk J Pediatr 1996; 38: 289-93.
6. Vahaboğlu MH, Mülazimoğlu L, Yıldırım İ, Avkan V, Taşer B. Nasopharyngeal carriage rate and antimicrobial resistance of Haemophilus influenzae in Istanbul. Marmara Medical Journal 1994; 7: 78-80.
7. McIntyre PB, Chey T, Smith WT. The impact of vaccination against invasive Haemophilus influenzae type b disease in the Sydney region. Med J Aust 1995;162: 245-8.
8. Millar EV, O'Brien KL, Levine OS, Kvamme S, Reid R, Santosham M. Toward elimination of Haemophilus influenzae type B carriage and disease among high-risk American Indian children. Am J Public Health 2000; 90: 1550-4.
9. Powell KR. Orbital and periorbital cellulitis. Pediatr Rev 1995, 16: 163-7.
10. Sankrithi UM, LiPuma JJ. Clinically inapparent meningitis complicating periorbital cellulitis. Pediatr Emerg Care 1991; 7: 28-9.
11. Gür D, Özalp M, Sümerkan B, et al. Prevalence of antimicrobial resistance in Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae, Moraxella catarrhalis and Streptococcus pyogenes: results of a multicentre study in Turkey. Int J Antimicrob Agents 2002; 19: 207-11.
12. Kaygusuz A, Özalp M, Öngen B, Gürler N, Töreci K. İstanbul'da çocukluk yaş gruplarında Haemophilus influenzae ve Haemophilus parainfluenzae suşlarında antibiyotiklere direnç. Ankem Dergisi 1995; 9: 47-53.

DÜZELTME VE ÖZÜR

Türk Pediatri Arşivi'nin 2002 yılı 1. sayısının 55-56 sayfalarında "**Konjenital faktör X eksikliği: olgu sunumu**" başlıklı yazının yazarları yanlış yayınlanmıştır. Doğrusu aşağıdaki şekildedir. Düzeltir, özür dileriz.

Konjenital faktör X eksikliği: olgu sunumu

Congenital factor X deficiency: A case report

Abdulkadir Bozaykut(*), Serap Karaman(**), Lale Pulat Seren(**), Nihan Uygur(***), İlke Özahi İpek(**), Enver Atay(**)