

e-ISSN:2149-7869

Cilt: 22 Sayı: 4 / Temmuz 2021 Sayısı



Kocatepe
TIP
DERGİSİ

Kocatepe Medical Journal



KOCATEPE TIP DERGİSİ

KOCATEPE MEDICAL JOURNAL

Yayımlayan / Published by

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri University

**Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Adına Sahibi
On Behalf of Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri University
Owner and Responsible Manager**

Prof. Dr. Necip BECİT
Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi Dekanı
Dean of Faculty of Medicine, Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri University

BAŞ EDİTÖR/EDITOR IN CHIEF

Prof. Dr. Tolga ERTEKİN

BAŞ EDİTÖR YARDIMCISI/ASSOCIATE EDITOR IN CHIEF

Prof. Dr. Sefa ÇELİK
Doç. Dr. Mehmet Nuri KONYA
Doç. Dr. Çiğdem ÖZER GÖKASLAN
Doç. Dr. İbrahim KELEŞ

EDİTÖR YARDIMCILARI/ASSOCIATE EDITORS

Prof. Dr. Ahmet KAHRAMAN
Prof. Dr. Müjgan ÖZDEMİR ERDOĞAN
Prof. Dr. Neşe DEMİRTÜRK
Prof. Dr. Özlem Özcan ÇELEBİ
Prof. Dr. Meltem BAYKARA
Prof. Dr. Dağistan Tolga ARIÖZ
Prof. Dr. Atila EROĞLU
Prof. Dr. Berrin ESEN
Prof. Dr. Ayşegül KÖROĞLU
Prof. Dr. Mehmet Sinan EVCİL
Doç. Dr. Ahmet Ali TUNCER
Doç. Dr. Hilal YEŞİL
Doç. Dr. Ferit KULALI
Doç. Dr. Şerife ÖZDİNÇ
Doç. Dr. Halit Buğra KOCA
Dr. Öğr. Üyesi Serhat YILDIZHAN
Dr. Öğr. Üyesi Fehim Can SEVİL
Dr. Öğr. Üyesi Emre ATAY
Dr. Öğr. Üyesi Evrim Suna ARIKAN TERZİ

YABANCI DİL EDİTÖRLERİ/ FOREIGN LANGUAGE EDITORS

Dr. Öğr. Üyesi Gamze DUR
Öğr. Grv. Hatice EKİZ
Öğr. Grv. Melek ÖLMEZ

ETİK EDİTÖRÜ /ETHICS EDITOR

Dr. Öğr. Üyesi Hasan ERBAY

İSTATİSTİK EDİTÖRÜ / STATISTICS EDITOR

Prof. Dr. Nurhan DOĞAN

BİLİMSEL SEKRETERYA/SCIENTIFIC SECRETARIAT

Doç. Dr. Uğur AKSU
Dr. Öğr. Üyesi Şule ÇİLEKAR
Dr. Öğr. Üyesi Sevda ADAR
Dr. Öğr. Üyesi Nuran EYVAZ
Dr. Öğr. Üyesi Fatma FIRAT
Dr. Öğr. Üyesi Nur Nehir BALTACI
Dr. Öğr. Üyesi Pakize ÖZYÜREK
Dr. Öğr. Üyesi Betül KURTSES GÜRSOY
Öğr. Grv. Dr. Çiğdem KARACA
Öğr. Grv. Dr. Ebru KÖKEN

ULUSLARARASI DANIŞMA KURULU/INTERNATIONAL ADVISORY BOARD

Prof. Dr. Nurullah OKUMUŞ
Prof. Dr. Ferhan EMALİ
Prof. Dr. Elif Günay BULUT
Prof. Dr. Zafer ARIK
Prof. Dr. Hakan UZUN
Prof. Dr. Nader GHOTBI
Prof. Dr. Muhammad Shahid SHAMIM
Prof. Dr. Shamima Parvin LASKER
Prof. Dr. Michiko WATANABE
İsmail Barış TÜRKBEY
Banu BAYRAM
Prof. Dr. Abdoljalal MARJANI
Prof. Dr. Ferhan ATICI
Doç. Dr. Ömer Hıdır YILMAZ
Doç. Dr. Reha ÇELİKEL

TASARIM-DİZGİ/ DESIGNING-EDITING

Ayşe SÜRÜÇ

Cilt/Volume: 22 Sayı/Number: 4 Temmuz 2021 Sayısı/July 2021

Üç ayda bir yayınlanır / Published per three months

KOCATEPE TIP DERGİSİ
KOCATEPE MEDICAL JOURNAL

Yazışma adresi/Correspondence address:

Prof.Dr. Tolga ERTEKİN
Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Tıp Fakóltesi Dekanlığı
Zafer Sağlık Külliyesi
Dörtyol Mah. 2078 Sok. No:3
03200, AFYONKARAHİSAR
Tel: 0 272 246 33 01
0 272 246 33 03
e-posta: ktd@afsu.edu.tr
<http://kocatepetipdergisi.afsu.edu.tr/>

Yayın Sekreteri: Ayşe SÜRÜÇ

ISSN 1302-4612
e-ISSN 2149-7869

Cilt/Volume 22 Sayı/Number 4/Temmuz /July 2021

İÇİNDEKİLER/CONTENTS

ARAŞTIRMA YAZISI / RESEARCH ARTICLE

➤ Sydenham Koresi Tanısı Alan Olguların Nörolojik Açıdan Değerlendirilmesi

Dilek ÇAVUŞOĞLU, Ayhan PEKTAŞ.....241-245

➤ Ağır Teratospermiye Bağlı Erkek İnfertilitesinde İntrasitoplazmik Sperm Enjeksiyonu-Embriyo Transferi Sonrası Gebelik Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Hatice AKTAŞ, Bulat Aytek ŞIK, Arzu Yıldı ABA.....246-252

➤ Hipotoni Tanılı Çocuk Hastalarda Genom Kopya Sayısı Varyasyonlarının Önemi

Emine İkbal ATLI, Hakan GÜRKAN, Damla EKER.....253-260

➤ Çölyak Hastalığı Olan Çocuklarda Depresyon Ve Sosyal Anksiyetenin Değerlendirilmesi

Ayşegül BÜKÜLMEZ, Ayşe TOLUNAY OFLU, Erdem İÇİĞEN, Lütfi MOLON, Tuğba GÜRSOY KOCA.....261-266

➤ Pankreas Yağlanması Vücut Adipoz Doku Dağılımı İle İlişkisinin Bilgisayarlı Tomografide Kantitatif Yöntemlerle Değerlendirilmesi

Furkan KAYA, Ahmet Oğuzhan TÜRKER, Ayberk BERAL, Nihan TEZCAN, Ahmet PENBE, Kadir BOZOK, İsmail AKYÜREK.....267-271

➤ Down Sendromlu Olgularda Prenatal Bulgular

Muhsin ELMAS, Cansu ÇIKLA, Enes Doğukan SÖZBİLİCİ, İrem YARIKTAŞ, Sefa SİLAY, Oğuzhan KEP, Sıdıka BOZTEKE, Başak GÖĞÜŞ, Ümit Can YILDIRIM, Murat DEMİREZEN, İsmet DOĞAN.....272-277

➤ Ardışık Toraks ve Abdomen Bt Tetkiklerinde Tarama Uzunluğu ve Radyasyon Doz Parametrelerinin Karşılaştırılması

Eray ATLI, Abidin KILINÇER, Sadık Ahmet UYANIK, Umut ÖĞÜŞLÜ, Halime ÇEVİK CENKERİ278-281

➤ Hastanemizde Uygulanan Laparoskopik Obezite Cerrahisi Vakalarının Geriye Dönük Değerlendirilmesi

Elif BÜYÜKERMEN, Tunzale YAVUZ, Ömer SERT, Elif DOĞAN BAKI, Murat AKICI, Ahmet YÜKSEK, Remziye Gül SIVACI.....282-286

➤ Doğumda Kordon Kanında Kurşun ve Kadmiyum Düzeyleri

SONGÜL ŞIMAR, Nazan KARAHAN287-293

➤ Çölyak Hastalığı Diyet Uyumunda Yeni Bir Belirteç: Delta Nötrofil İndeksi?

Nilgün EROĞLU, Gülseren ŞAHİN, Ferda ÖZBAY HOŞNUT, Gürses ŞAHİN.....294-299

OLGU YAZISI / CASE REPORTS

➤ **Amniyon Sıvı Embolisi: Olgu Sunumu**

Gülçin PATMANO, Tuğba BİNGÖL TANRIVERDİ.....300-303

DERLEME YAZISI/ REVIEW

➤ **Küresel Isınmanın Mantar Enfeksiyonlarına Etkisi**

Nurnehir BALTACI, Ayşe KALKANCI.....304-308

SYDENHAM KORESİ TANISI ALAN OLGULARIN NÖROLOJİK AÇIDAN DEĞERLENDİRİLMESİ

NEUROLOGICAL EVALUATION OF PATIENTS WITH A DIAGNOSIS OF SYDENHAM CHOREA

Dilek ÇAVUŞOĞLU¹, Ayhan PEKTAŞ²

¹Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı
²Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı

ÖZ

AMAÇ: Bu çalışmada Sydenham koresi tanısı alan çocukların nörolojik açıdan değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Tanı alan hastalar retrospektif olarak taranıp demografik, klinik, laboratuvar, nörogörüntüleme, ekokardiyografi (EKO), başvuru yakınmaları ve uygulanan tedaviye yanıtları bakımından değerlendirilmiştir.

BULGULAR: Çalışmaya 10 olgu dahil edildi. Hastaların sekizi kız (%80), ikisi erkek (%20), kız/erkek oranı 4, ortalama tanı yaşı $12,05 \pm 2,84$ yıl olarak saptandı. Başvuru anında olguların hepsinde (%100) kardit tesbit edildi. EKO incelemesinde altı olguda (%60) sadece mitral yetmezlik, dört olguda (%40) ise mitral yetmezlik ve aort yetmezliği mevcuttu. Başvuru yakınmaları açısından değerlendirildiğinde yedi olgu (%70) koreiform hareketler; bir olgu koreiform hareketler ve yürüyüş bozukluğu; bir olgu hemiparezi, dizartri ve koreiform hareketler ve bir olgu da emosyonel instabilite ve yürüyüş bozukluğu nedeniyle başvurdu. Jeneralize kore dört olguda (%40), hemikore altı olguda (%60) izlendi. Olguların dördünde sağ (% 66,6) ve ikisinde sol (%33,3) hemikore bulgusu saptandı. Hastaların tümüne valproat tedavisi (10-15 mg/kg/gün) başlandı. Tedavi ile koreiform hareketlerin kaybolma süresi 20-90 gün (ortalama $42,50 \pm 22,39$ gün) arasında değişti. Hastaların hiç birinde yan etki gözlenmedi. Yalnızca bir hastanın ANA değeri pozitif olarak saptandı. Olguların sekizinin (%80) beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG) tetkiki normal olup iki olguda (%20) patoloji izlendi. Beyin MRG'de bir olguda periventriküler beyaz cevherde bir olguda ise bilateral frontal lob derin beyaz cevherde gliotik lezyonlar saptandı.

SONUÇ: Tanıda nörolojik muayene önemli olmakla beraber hastaların koreiform hareketlerden önce davranışsal semptomlar ile de başvurabileceği akılda tutulmalıdır. Valproatın etkin ve güvenilir bir tedavi seçeneği olduğu ve beyin MRG'de görülen spesifik olmayan hiperintens lezyonların inflamasyon ve vaskülit mekanizmalarının sonucu ortaya çıktığı ileri sürülebilir.

ANAHTAR KELİMELE: Sydenham Koresi, Çocuk, Nörolojik Sonuç

ABSTRACT

OBJECTIVE: In this study, it was aimed to assess the neurological evaluation of children diagnosed with sydenham chorea.

MATERIAL AND METHODS: Children diagnosed with Sydenham's chorea were retrospectively screened and evaluated for demographic, clinical, laboratory, neuroimaging, echocardiographic findings (ECHO), presenting complaints, and response to the treatment.

RESULTS: Ten patients with Sydenham chorea were included in the study. Eight of the patients were female (80%), two were male (20%), the female / male ratio was 4 and the mean age at diagnosis was 12.05 ± 2.84 years. Carditis was detected in all cases (100%) at the admission. ECHO examination revealed mitral insufficiency in six cases (60%), mitral insufficiency and aortic insufficiency in four cases (40%). When the cases were evaluated in terms of presenting complaints, seven cases (70%) had choreiform movements; one case choreiform movements and gait disturbance; one patient presented with hemiparesis, dysarthria, and choreiform movements and one patient presented with emotional instability and gait disturbance. Generalized chorea was observed in four cases (40%) and hemicorea in six cases (60%). Four (66.6%) of the cases had right hemicorea and two had left hemicorea (33.3%). Valproate treatment (10-15 mg / kg / day) was administered to all patients. The duration of the disappearance of choreiform movements ranged from 20 to 90 days (mean 42.50 ± 22.39 days). No side effects were observed in any of the patients. Only one patient had a positive ANA. When the neuroimaging was examined, brain magnetic resonance imaging (MRI) was normal in eight cases (80%) and pathology was observed in two cases (20%). Brain MRI revealed gliotic lesions in the periventricular white matter in one case and in the bilateral frontal lobe deep white matter in the other case.

CONCLUSIONS: Although the neurological examination is important in the diagnosis of Sydenham's chorea, it should be kept in mind that patients may present with behavioral symptoms before choreiform movements. It can be suggested that valproate is an effective and safe treatment option and non-specific hyperintense lesions seen on brain MRI are the result of inflammation and vasculitis mechanisms.

KEYWORDS: Sydenham Chorea, Child, Neurological Outcome

Geliş Tarihi / Received: 12.04.2020

Kabul Tarihi / Accepted: 07.08.2020

Yazışma Adresi / Correspondence: Dr. Öğr. Üyesi Dilek ÇAVUŞOĞLU

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı

E-mail: dilekcavusoglu83@gmail.com

Orcid No (Sırasıyla): 0000-0003-4924-5300, 0000-0002-3238-0752

GİRİŞ

Akut romatizmal ateşin (ARA) majör kriterlerinden biri olan Sydenham koresi (SK), aynı zamanda çocukluk döneminin en sık akkiz kore sebebidir (1). İlk olarak 1686 yılında Thomas Sydenham tarafından tanımlanmıştır (2). SK'nın patogenezi hala net olmayıp bazı streptokok antijenlerinin nöronal antijenlere moleküler benzerliği öne sürülmektedir. Bu nedenle, streptokok enfeksiyonu sonrası bazı antikolar nöronal antijenlerle reaksiyona girmesi sonucu klinik bulgular ortaya çıkmaktadır (3). Akut romatizmal ateşin izole bir bulgusu olabilir veya ARA'nın diğer kriterleri ile beraber ilk atakta ortaya çıkabileceği gibi öncesinde de izlenebilir (4). Genellikle grup A beta hemolitik streptokok'un (GABHS) neden olduğu tonsillofarenjit/farenjit 1 ila 6 ay sonra ortaya çıkmaktadır.

Tanısı klinik olarak konulmaktadır ve pratik uygulamada kullanılan bir doğrulama testi bulunmamaktadır. Çoğu kez tek taraflı, bazen de çift taraflı koreiform hareketler başlar (5). Klinik olarak istemsiz ve koordine olmayan hareketlerle karakterize hipotonik ve hiperkinetik bir sendrom olarak kendini gösterirken kas güçsüzlüğü, sık düşmeler, dizatri, konsantre olma ve yazma zorluğu, anlaşılması zor olan konuşma ve duygusal değişkenlik diğer belirtiler arasında yer almaktadır (6). Kas güçsüzlüğü bir kontraksiyonu sürdürmeyi engeller ve hastadan parmaklarını sıkması istenirse sürekli sıkamaz, sıkıp gevşemeler birbirini izler (Süt sağma belirtisi=Milkmaid'grip). Hastadan ellerini başının üstüne kaldırması istenildiğinde avuç içleri dışa bakacak şekilde hiperpronasyon gelişir (Pronator belirtisi). Ellerini öne doğru uzatması istendiğinde el bileğinde fleksiyon, metakarpofalangeal eklemlerde hiperekstansiyon gelişir (Kore eli).

Dil uzun süre dışarıda tutulamaz ve ağzın içine doğru hareketlenir (Darting Tongue). Kore uzun bir latent periyottan (1 - 6 ay) sonra görülebildiği için Anti Streptolizin-O ve diğer streptokoksik antikor titreleri yüksek bulunmayabilir. Kore önemli bir sekel bırakmadan iyileşir (5). GABHS enfeksiyonu ve ARA tedavisi ile ilgili standart tedavi protokolleri geliştirilmesine karşılık SK için halen otoritelerce kabul görmüş standart bir tedavi protokolü yoktur. ARA tedavi ve korunma protokolü yanında semptomların belirgin olduğu ve günlük aktivitelerin sınırlandığı du-

rumlarda koreye yönelik semptomatik tedavi yapılmaktadır (7). Bu çalışma ile SK tanısı alarak izlenen hastaların demografik, klinik, laboratuvar, nörogörüntüleme ve ekokardiyografi bulguları, başvuru yakınmaları, uygulanan tedaviye yanıtlarının değerlendirilmesi amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya, Aralık 2017 - Mayıs 2019 tarihleri arasında Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Nöroloji polikliniğinde SK tanısıyla takipleri düzenli yapılan ve yeterli kayıtları olan 10 olgu dahil edilmiştir. Hastaların hastane kayıt sistemi taranarak demografik (isim, soyadı, yaş, cinsiyet), klinik, laboratuvar (Antistreptolizin O (ASO), sedimentasyon, C-Reaktif Protein (CRP), Romatoid Faktör (RF), Antinükleer Antikor (ANA)), nörogörüntüleme (Beyin manyetik rezonans görüntüleme), ekokardiyografi (EKO) bulguları, başvuru yakınmaları ve uygulanan tedaviye yanıtları kayıt edilerek değerlendirildi.

ETİK KURUL

Çalışma Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (05.07.2019/8, 2011-KAEK-2) ve Helsinki İlkeler Deklerasyonuna uyularak gerçekleştirilmiştir.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Veriler SPSS 21.0 paket programı kullanılarak elde edildi. Tanımlayıcı bulgular, ortalama \pm standart sapma, ortanca (minimum/maksimum) değerler, yüzdeler ve sonuçlar tablolar yardımıyla gösterildi.

BULGULAR

SK tanısı alan 10 olgu çalışmaya dahil edildi. Hastaların sekizi kız (%80), ikisi erkek (%20), kız/erkek oranı 4, yaşları 6.8 - 16.5 yaş (ortalama 12,05 \pm 2,84 yaş) arasında değişmekteydi (**Tablo 1**).

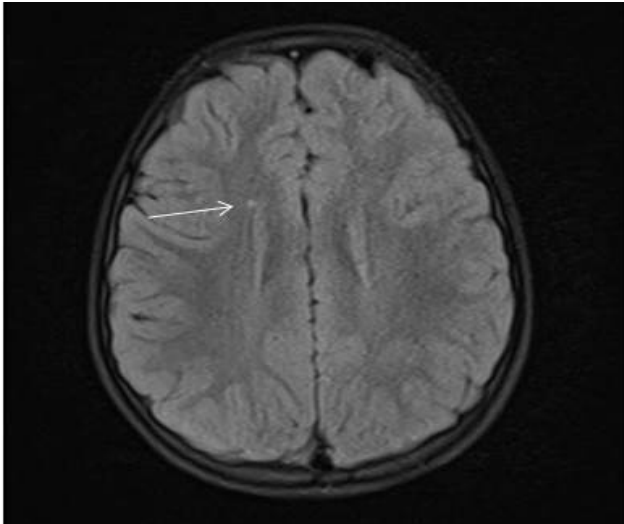
Tablo 1: Sydenham koresi tanısı alan olguların demografik ve rileri

Hasta no.	Yaş(yıl)/cinsiyet	Kardit tutulum	Başlangıç yakınma/bulgu	Kore tipi	Süre(gün)	MRG
1	10,2/K	MY	KO	sağ hemikore	45	patolojik
2	10/E	MY+AY	KO	sağ hemikore	30	normal
3	13,4/K	MY	KO	sağ hemikore	90	normal
4	11,5/K	MY+AY	KO	sağ hemikore	60	normal
5	16,5/K	MY	KO	jeneralize	60	normal
6	15,3/K	MY	KO	jeneralize	30	normal
7	6,8/K	MY	Davranış ve yürüyüş bzk.	jeneralize	20	patolojik
8	11/K	MY	KO	jeneralize	20	normal
9	14/K	MY+AY	KO ve yürüyüş bzk.	sol hemikore	45	normal
10	11,5/E	MY+AY	Hemiparezi dizatri ve KO	sol hemikore	25	normal

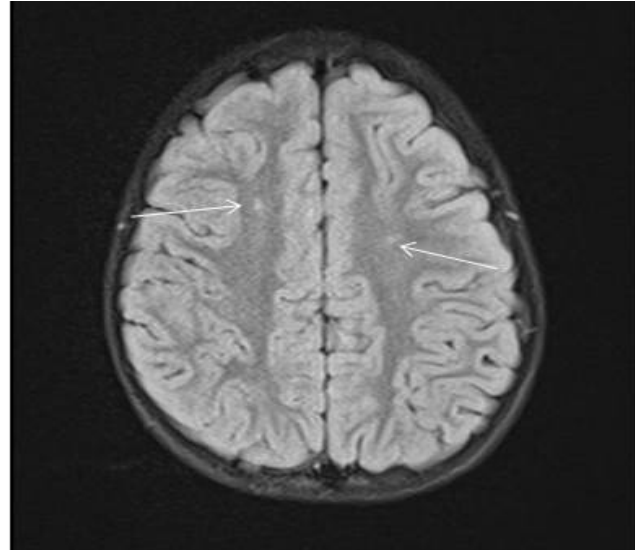
Başvuru anında olguların hepsinde (%100) kardit bulgusu tesbit edildi. EKO incelemesinde altı olguda (%60) sadece mitral yetmezlik, dört olguda (%40) ise mitral yetmezlik (MY) ve aort yetmezliği (AY) mevcuttu. Olgular başvuru yakınmaları açısından değerlendirildiğinde yedi olgu (%70) koreiform hareketler; bir olgu koreiform hareketler ve yürüyüş bozukluğu (9 numaralı hasta); bir olgu hemiparezi, dizartri ve koreiform hareketler (10 numaralı hasta); ve bir olgu da emosyonel instabilite ve yürüyüş bozukluğu (7 numaralı hasta); nedeniyle başvurdu. Kore dört olguda (%40) jeneralize iken, altı olguda (%60) hemikore şeklinde idi. Dört olgunun sağ (%66,6) ve iki olgunun sol (%33,3) hemikoresi mevcuttu. Olguların tümüne valproat tedavisi (10 - 15 mg/kg/gün) başlandı. Tedavi ile koreiform hareketlerin kaybolma süresi 20 - 90 gün (ortalama $42,50 \pm 22,39$ gün) arasında değişti.

Hastaların hiç birinde yan etki izlenmedi. Hastaların laboratuvar olarak tetkiklerine bakıldığında sedimantasyon değerleri 9 - 34 mm/saat olarak değişmekteydi. Crp ve RF değerleri bakılan hastaların hepsinde negatif olarak sonuçlanmıştı.

Bakılan ASO değerleri 295 - 1020 u/ml arasında değişmekteydi ve bir hastada (4 numaralı) ANA değeri pozitif olarak saptandı. Hastaların tamamı nöro-görüntüleme açısından tetkik edildi. Sekiz olgunun beyin MRG tetkiki (%80) normal olup iki olguda patoloji izlendi. Bir olguda (1 numaralı) beyin MRG'de periventriküler beyaz cevherde bir olguda ise (7 numaralı) bilateral frontal lob derin beyaz cevherde gliotik lezyonlar saptandı (**Resim 1, 2**).



Resim 1: Aksiyal planda Flair sekansında hiperintens periventriküler gliotik lezyon (ok) (hasta no 1)



Resim 2: Aksiyal planda Flair sekansında derin beyaz cevherde hiperintens gliotik lezyonlar (ok) (hasta no. 7)

TARTIŞMA

Literatür ile uyumlu olarak çalışmamızda kız cinsiyet (%80) daha yüksek oranda izlenmiş olup, ortalama SK başlangıç yaşı da 12,05 yaş olarak bulunmuştur. Ülkemizde yapılan iki çalışmada SK başlangıç yaşı sırasıyla 11,7 ve 11,3 yaş olarak bildirilmiştir (7, 8). ARA bulgularından olan kore tek başına olabileceği gibi kardit ile birlikte seyredebilir. Kılıç ve arkadaşlarının (8) yaptığı bir çalışmada kardit %70 oranında mevcut ve mitral kapak tutulumu %35 oranında iken, Davutoğlu ve ark.'nın (9) yaptığı çalışmada ise %88 ile mitral kapak yetmezliği en sık gözlenen EKO bulgularındandı. Bizim çalışmamızda ise literatür ile uyumlu olarak en sık izole MY (%60) ve ardından MY ve AY birlikteliği (%40) oranında takip etmiştir. Çalışmamızda izole el becerisinde bozulma ve hareketlilik %70 oranında görülürken, üç olguda buna yürüyüş bozukluğu eşlik etmiştir. Bir olgu hemiparezi ve dizartrin yakınmaları ile bir olgu ise emosyonel instabilite şikayetleri ile tetkikleri devam ederken muayene bulgularına sonradan koreiform hareketlerin eklenmesi ve gözlenmesi ile SK tanısına varılmıştır. Faustino ve arkadaşları yaptıkları çalışmada kas güçsüzlüğü ve emosyonel labiliteyi sırasıyla %74 ve %89 oranlarında bulmuşlardır (3).

Literatürde SK ile ilgili birçok çalışmada jeneralize formun hemikoreye göre daha sıklıkla izlendiği belirtilmiştir. Demirören ve ark. jeneralize koreyi %78,5 ve sağ hemikoreyi %12,3 oranında bildirmişlerdir (7). Kulkarni ve ark. da hemikore

sıklığını % 32,3 oranında saptadıklarını belirtmişlerdir (10). Çalışmamızda ise hemikore oranını % 60 oranında yüksek oranda saptarken sağ hemikoreyi daha baskın tesbit ettik.

Bu farklılığı olgu sayımızın daha az olması ile açıklayabiliriz. SK kendini sınırlayan bir hastalık olmakla beraber ağır formlarında veya psikolojik işlev bozukluğuna neden olduğunda medikal tedavi gereksinimi olmaktadır (7). Özgün bir tedavisi olmamakla beraber valproat, haloperidol, karbamazepin, pimozid, tetrabenazin, levitirasetam ve daha ağır vakalarda kortikosteroid, IVIG ve plazmaferez ile çeşitli derecelerde başarı ile kullanılmış olduğu belirtilmiştir (7, 11 - 17).

Karbamazepin, haloperidol ve valproik asitin karşılaştırıldığı bir çalışmada, koreiform hareketler üzerinde en dikkat çekici düzelmelerin valproik asitle olduğu ve ilaç yan etkisi görülmediği, karbamazepinin ilaç yan etkisi olmadan düzelmeye sağladığı, en az klinik düzelmelerin ise haloperidol ile görüldüğü bildirilmiştir (18).

Çalışmamızda ise tüm olgularımıza valproat tedavi başlanmış olup izlemde herhangi bir yan etki gözlenmemiştir. 7 numaralı hasta emosyonel labilite bulgusu ile çocuk psikiyatri kliniğinde haloperidol başlanması sonrasında yürüyüş bozukluğunun da şikayetlerine eklenmesi ile polikliniğimize yönlendirilmesiyle hastanın değerlendirilerek SK tanısı alıp valproat tedavisi başlanmıştır. Literatürde anksiyete, emosyonel labilite ve obsesif kompulsif bozukluk gibi davranışsal semptomların SK' daki hareket bozukluklarından 2 - 4 hafta önce başladığına işaret eden çalışmalar bildirilmiştir. Bundan dolayı yanlış tanı veya tanıda gecikme olabilmektedir (19, 20). SK'nın süresi bir hafta ile 2 yıl arasında değişmekte olup, ortalama süresi 4 aydır (21).

Çalışmamızda da koreiform hareketlerin kaybolma zamanı ortalama 42,5 gün olarak saptandı. SK tanısı, kore bulgularının varlığı ve altta yatan başka bir hastalık olmayışı ile konulmaktadır. GABHS infeksiyonunun kanıtlarının gösterilmesi tanıya yardımcıdır ancak streptokok infeksiyonu ile kore görülmesi arasında geçen süre uzun olduğundan tanı anında pozitif olmayabilir (22).

Çalışmamızda da bakılan ASO değerlerinde yükseklik saptanmış olup, sık tekrarlayan streptokoksik üst solunum yolu enfeksiyonlarına atfedilebilir. Bir olgumuzda ANA pozitifliği saptanmış olup kollejenöz hastalıklar açısından herhangi bir bulgu veya semptoma rastlanmamıştır. Literatürde çeşitli çalışmalarda da ANA pozitifliği saptanan vakalar bildirilmiştir (3, 23).

Nörogörüntüleme SK'lı hastalarda genellikle normal olmasına rağmen diğer kore nedenlerini dışlamak ve öyküde atipik bulgular varsa önerilmektedir (24). SK'nın otoimmün bir hastalık olduğu düşünülmekle beraber kesin patofizyoloji hala belirsizliğini korumaktadır. GABHS 'ye karşı antikörlerin bazal ganglionların nöronları ile çapraz reaksiyona girdiğine inanılmaktadır. Bu anti-bazal ganglion antikörleri, nöronal hücrelerin yüzeyi ile reaksiyona girmekte ve kalsiyum kalmodulin bağımlı protein kinaz II'nin indüklemektedir. Böylece, tirozin hidroksilaz seviyesi yükselir ve hareket bozukluğuna yol açan dopamin salınır.

Patolojik çalışmalar; beyin korteksi, bazal ganglionlar ve talamusta nöronal kayıp, sitoplazmik ve nükleer hücre değişiklikleri, gliosis, endotel şişmesi, perivasküler yuvarlak hücreli infiltrasyon ve peteşiyal kanamaları göstermektedir. Bundan dolayı nadiren SK'lı hastaların beyin MRG'de T2 ağırlıklı imajlarda değişen derecelerde sinyal hiperintensitesinin putamen, kaudat nükleus, korpus striatum ve diğer birçok fokal bölgede izlenmesi patogeneizde inflamasyon ve vaskülitin sonucu ile ilişkilendirilmektedir (25).

Çalışmamızda da bir olguda periventriküler beyaz cevherde bir olguda ise bilateral frontal lob derin beyaz cevherde gliotik lezyonlar gösterildi. Ekici ve ark. yaptığı bir çalışmada SK'lı hastaların %47'sinde beyin MRG'de kaudat nükleus, beyin sapı ve beyaz cevherde nonspesifik sinyal hiperintensitesi bildirilmiştir (25). SK çoğunlukla koreiform hareketlerin gözlenmesi ile klinik olarak tanısı konulmaktadır. Davranışsal semptomların koreiform hareketler gözlenmeden önce başlayabileceği göz önünde tutulmalıdır. Ayrıca valproat tedavisinin SK tedavisinde

etkin ve güvenilir bir seçenek olduğu ve beyin MRG'de görülen spesifik olmayan hiperintens lezyonların immünolojik mekanizmalar sonucu gelişerek inflamasyon ve vaskulit ile ilişkili olabileceği öne sürülebilir.

KAYNAKLAR

1. Swedo SE, Leonard HL, Garvey M, et al. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections: clinical description of the first 50 cases. *Am J Psychiatry* 1998; 155:264-71.
2. Bonthius DJ, Karacay B. Sydenham's chorea: Not gone and not forgotten. *Semin Pediatr Neurol* 2003;10:11-9.
3. Faustino PC, Terreri MT, da Rocha AJ, et al. Clinical laboratory, psychiatric and magnetic resonance findings in patients with Sydenham chorea. *Neuroradiology* 2003;45:456-62.
4. Terreri MT, Roja SC, Len CA, et al. Sydenham's chorea: clinical and evolutive characteristics. *Sao Paulo Med J* 2002;120:16-9.
5. Weiner SG, Normandin PA. Sydenham chorea: a case report and review of the literature. *Pediatr Emerg Care* 2007;23:20-4.
6. Sydenham T. On St Vitus dance. The works of Thomas Sydenham, MD. Translated from the Latin edition of Dr Greenhill with a life of the author by RG Latham MD. London: The Sydenham Society 1850;2: 257-9.
7. Demiroren K, Yavuz H, Cam L, et al. Sydenham's chorea: a clinical follow-up of 65 patients. *J Child Neurol* 2007;22:550-4.
8. Kılıç A, Ünüvar E, Tatlı B, et al. Neurologic and cardiac findings in children with sydenham chorea. *Pediatr Neurol* 2007;36:159-64.
9. Davutoğlu V, Kılınc M, Dinçkal H, et al. Sydenham's chorea, clinic characteristics of nine patients. *Int J Cardiol* 2004;96:483-4.
10. Kulkarni ML, Anees S. Sydenham's chorea. *Indian Pediatr* 1996;33:112-5.
11. Genel F, Arslanoğlu S, Uran N, et al. Sydenham's chorea: Clinical findings and comparison of the efficacies of sodium valproate and carbamazepine regimens. *Brain Dev* 2002;24:73-6.
12. Tumas V, Caldas CT, Santos AC, et al. Sydenham's chorea: Clinical observations from a Brazilian movement disorder clinic. *Parkinsonism Relat Disord* 2007; 13:276-83.
13. Kato M, Araki S. Paroxysmal kinesigenic choreoathetosis. Report of a case relieved by carbamazepine. *Arch Neurol* 1969;20:508-13.
14. Shannon KM, Fenichel GM. Pimozide treatment of Sydenham's chorea. *Neurology* 1990; 40:186-7.
15. Hawkes CH, Nourse CH. Tetrabenazine in Sydenham chorea. *British Med J* 1977;1: 1391-2.
16. Oulis P, Karapoulos E, Masdrakis VG, et al. Levetiracetam in the treatment of antipsychotics-resistant Tourette Syndrome. *World J Biol Psychiatry* 2008;9:76-7.
17. Green LN. Corticosteroids in the treatment of Sydenham's chorea. *Arch Neurol* 1978;35:53-4.
18. Pena J, Mora E, Cardozo J, et al. Comparison of the efficiency of carbamazepine, haloperidol and valproic acid in the treatment of children with Sydenham's chorea: clinical followup of 18 patients. *Arq Neuropsiquiatr* 2002; 60:374-7.
19. Swedo SE, Leonard HL, Schapiro MB, et al. Sydenham's chorea: physical and psychological symptoms of St Vitus dance. *Pediatrics* 1993;91:706-13.
20. Swedo SE. Sydenham's chorea. A model for childhood autoimmune neuropsychiatric disorders. *JAMA* 1994;272:1788-91.
21. Lessof MH, Bywaters EGL. The duration of chorea. *BMJ* 1956;1:1520-3.
22. Elibol B. Pathophysiology of pediatric movement disorders. Sydenham koresi. *Turkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2006; 2: 10-1.
23. Abraham S, Gorman MO, Shulman ST. Anti-nuclear antibodies in Sydenham's chorea. *Adv Exp Med Biol* 1997;418:153-6.
24. Oosterveer DM, Overweg-Plandsoen WC, Roos RA. Sydenham's chorea: a practical overview of the current literature. *Pediatr Neurol* 2010;43:1-6.
25. Ekici A, Yakut A, Yimenicioglu S, et al. Clinical and Neuroimaging Findings of Sydenham's Chorea. *Iran J Pediatr* 2014;24:300-6.

AĞIR TERATOSPERMİYE BAĞLI ERKEK İNFERTİLİTESİNDE İNTRASİTOPLAZMİK SPERM ENJEKSİYONU-EMBRYO TRANSFERİ SONRASI GEBELİK SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

EVALUATION OF PREGNANCY RESULTS AFTER INTRACYTOPLASMIC SPERM INJECTION-EMBRYO TRANSFER IN MALE INFERTILITY DUE TO SEVERE TERATOZOOSPERMIA

Hatice AKTAŞ¹, Bulat Aytek ŞİK², Arzu Yıldı ABA³

¹Süleymaniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

²Şişli Kolan International Hospital, Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü

³Sağlık Bilimleri Fakültesi, Bandırma Onyedi Eylül Üniversitesi,
Kadın Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği Ana Bilim Dalı

ÖZ

AMAÇ: Normal sperm morfolojisi %0 olan erkek infertilitesine sahip hastalarla normal sperm morfolojisi %1 - 4 olan erkek infertilitesine sahip hastaların, intrastoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) - embriyo transferi (ET) sonrası gebelik sonuçları bakımından karşılaştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Erkek infertilitesinde önemli bir yer tutan ağır teratozoosperminin ICSI sonuçları üzerine etkisi araştırılmıştır. Kruger strict kriterlerine göre spermiyogramda normal morfoloji oranı %0 olan hastalar ile %1 - 4 olan hasta hastalar, elde edilen MII oosit sayısı, fertilize oosit sayısı, transfer edilen embriyo sayısı, implante olan embriyo sayısı, fertilizasyon oranı ve klinik gebelik oranları bakımından karşılaştırıldı. Gruplar arası dengeyi sağlamak amacı ile 38 yaş üstü, düşük over rezervine sahip, polikistik over sendromu olan kadın hastalar ile azospermisi olan veya total immotil sperm tanısı almış erkek hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

BULGULAR: İki hasta grubu arasında; ortalama yaş, ortalama infertilite süresi, ortalama vücut kitle indeksi, infertilite tipi, infertilite nedeni, sigara içiciliği, alkol kullanımı, erkek hastalarda geçirilmiş cerrahi, bazal hormon seviyeleri ve antral folikül sayısı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$). İki grupta elde edilen total oosit sayısı, MII oosit sayısı, fertilize oosit sayısı, fertilizasyon oranı ve transfer edilen embriyo sayısı açısından da istatistiksel olarak anlamlı derecede bir fark bulunamamıştır. Morfoloji %0 ve Morfoloji %1 - 4 gruplarının gebelik sonuçları arasında istatistiksel farklılık gözlenmemiştir ($p=0,824$), ($p=0,854$), ($p=0,216$), ($p=0,812$).

SONUÇ: Sperm morfolojisinin, ICSI-ET sikluslarında, fertilizasyon oranları, klinik gebelik oranları ve canlı doğum oranlarına etkisi gözlenmemiştir.

ANAHTAR KELİMELER: İntrastoplazmik Sperm Enjeksiyonu, Sperm morfolojisi, Erkek İnfertilitesi, Gebelik Oranları, Canlı Doğum Oranları

ABSTRACT

OBJECTIVE: It was aimed to compare the results of pregnancy after intracytoplasmic sperm injection (ICSI) embryo transfer of the patient group with male sperm infertility with 0% normal sperm morphology and 1 - 4% male sperm with normal sperm morphology.

MATERIAL AND METHODS: We investigated the effect of heavy teratozoospermia, which has an important place in male infertility, on ICSI results. According to Kruger strict criteria, patients with a normal morphology rate of 0% and patients with 1 - 4% in the spermiogram were compared in terms of the number of MII oocytes obtained, the number of fertilized oocytes, the number of embryos transferred, the number of implanted embryos, the fertilization rate and clinical pregnancy rates. We did not include female patients over 38 years of age, with low ovarian reserve, polycystic ovarian structure, and male patients with azoospermia or diagnosed with total immotile sperm in order to achieve a balance between the groups.

RESULTS: There were no statistically significant differences between the groups in terms of mean age, mean infertility duration, mean Body Mass Index (BMI), type of infertility, cause of infertility, smoking, alcohol use, previous surgery in male patients, basal hormone levels, and basal ovarian grade ($p>0.05$). When we compare the total oocyte count, MII oocyte count, fertilized oocyte count, fertilization rate, the number of embryos transferred in the two groups, there was no statistically significant difference between the pregnancy outcomes of morphology 0% and morphology 1-4% groups ($p = 0.824$), ($p = 0.854$), ($p = 0.216$), ($p = 0.812$).

CONCLUSIONS: No effect of sperm morphology on fertilization rates, clinical pregnancy rates, and live birth rates was observed in intracytoplasmic sperm injection-embryo transfer cycles (ICSI-ET).

KEYWORDS: Intracytoplasmic Sperm Injection, Sperm Morphology, Male infertility, Pregnancy Rates, Live Birth Rate

Geliş Tarihi / Received: 19.03.2020

Kabul Tarihi / Accepted: 03.09.2020

Yazışma Adresi / Correspondence: Dr. Öğr. Üyesi Bulat Aytek ŞİK

Şişli Kolan International Hospital, Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü

E-mail: bulataytek@hotmail.com

Orcid No (Sırasıyla): 0000-0001-6236-2582, 0000-0002-4165-9405, 0000-0001-6660-4964

GİRİŞ

Sayım, motilite ve morfoloji gibi semen analizinin geleneksel sperm parametreleri, fertilizasyon için kritik faktörler olarak kabul edilir. Şiddetli erkek faktörü olan yardımcı üreme tekniği (YÜT) sikluslarında fertilizasyon oranları düşük olduğundan, negatif sonuçlar elde edilmiştir (1). İntrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI), bu sikluslarda fertilizasyon ve gebelik sonuçlarını önemli ölçüde arttırmış, durumun ciddiyetine bakılmaksızın erkek infertilitesinde tercih edilen tedavi haline gelmiştir (2). ICSI, geleneksel parametrelerle tanımlanan ve fertilizasyona izin veren erkek infertilitesinde ilk seçenek olmasına rağmen uygulamada hala klinik sonuçlar açısından kısıtlılıklar bulunmaktadır (3).

ICSI prosedürü başlangıçta şiddetli erkek infertilitesini tedavi etmek için geliştirildi ancak daha sonraları hemen hemen bütün in vitro fertilizasyon (IVF) tedavilerinde kullanılmaya başlandı. Avrupa IVF İzleme Konsorsiyumu'nun son raporu, 2014 yılında ICSI'nin taze embriyo transferlerinin % 71,3'ünde kullanıldığını göstermiştir (4). Polispermi veya düşük fertilizasyon gibi erkek infertilitesi nedenlerine ilaveten oositlerin sayısı ve kalitesindeki azalma gibi kadın infertilitesi nedenleri içinde kabul edilen en iyi tedavi yöntemi olmasından dolayı ICSI infertilite tedavisinde kabul edilen en etkili yöntem haline gelmiştir (5).

Şiddetli teratospermi olan infertil erkekler günümüz infertil hasta popülasyonunda sıklıkla görülmektedir. Bu erkeklerin çoğu sağlıklıdır ve bozulmuş morfolojinin nedeni genellikle belirlenemez (6). Farklı kökenlere sahip spermilerin ICSI'nin sonucunu ve güvenliğini etkileyip etkilemeyeceği de sorgulanmaktadır. ICSI, farklı kaynaklardan sperm ile gerçekleştirildiğinde çelişkili sonuçlara ulaşılmıştır (7). Şiddetli teratospermi veya oligoastenoteratospermi ile kendini gösteren erkek faktörünün, azalmış fertilizasyon oranı, kötü embriyo kalitesi ve gebelik sonuçları ile ilişkili olduğu yönünde birçok yayın bulunmaktadır (8, 9). Bunun aksine, şiddetli teratospermi ve oligoastenoteratospermi gibi zayıf sperm kalitesine sahip ICSI döngülerinde klinik sonuçların (fertilizasyon oranı, embriyo kalitesi, implantasyon ve / veya gebelik oranı) etkilenmediği ile ilgili birçok araştırma bulunmaktadır (10, 11).

Bu çalışmada, normal sperm morfolojisi %0 olan erkek infertilitesine sahip hastalar ile normal sperm morfolojisi %1-4 olan erkek infertilitesine sahip hastaların, ICSI-embriyo transferi (ET) sonrası gebelik sonuçları bakımından karşılaştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada, 01.10.2002 - 01.01.2006 tarihleri arasında Süleymaniye Kadın Hastalıkları ve Doğum Eğitim ve Araştırma Hastanesi İnfertilite Polikliniği'ne başvuran 2036 infertil çiftin verileri retrospektif olarak değerlendirildi.

Hastane eğitim, planlama ve etik koordinasyon kurulu tarafından onaylanan bu çalışmada, erkek infertilitesinde önemli bir yer tutan ağır teratozoosperminin ICSI sonuçları üzerine etkisi araştırıldı. Kruger strict kriterlerine göre spermiyogramda normal morfoloji oranı %0 olan hastalar ile %1 - 4 olan hastalar, ICSI-ET siklusunda elde edilen MII oosit sayısı, fertilize oosit sayısı, transfer edilen embriyo sayısı, implante olan embriyo sayısı, fertilizasyon ve klinik gebelik oranları bakımından karşılaştırıldı.

Çalışmaya alınma kriterleri; kadın bazal folikül stimulan hormon (FSH) <15mIU/ml, kadın yaşı <38, düzenli menstrüel siklus (25 - 32 gün), tiroid stimulan hormon (TSH) ve prolaktin değerlerinin normal sınırlar içinde olması, Kruger strict kriterlerine göre normal morfoloji <%4 ve taze embriyo transferi (ET) yapılması olarak belirlendi.

Çalışmadan dışlanma kriterleri; klinik olarak anlamlı sistemik veya endokrin hastalığın olması, düşük over rezervi (ultrasonografiye göre Grade 1 overler), polikistik over sendromu, salin infüzyon sonografisi, histerosalpingografi ya da ofis histeroskopisi ile endometrial kavitenin değerlendirilmesi sonucunda polip, submüköz myom, septum gibi yer kaplayan lezyon tespiti, azospermi, globozoospermi ve total immotil sperm varlığı olarak sıralandı.

Kontrollü overyan hiperstimülasyon sırasında LH düzeyi $\geq 12,1$ mIU/ml ve/veya progesteron düzeyi $\geq 1,7$ ng/ml olan hastalar, dondurulmuş embriyo transferi yapılması gereken hastalar, over hiperstimülasyon sendromu (OHSS) gelişen hastalar da çalışma dışı bırakıldı. Sperm morfoloji oranı %0 olan 50 infertil çift ve sperm morfoloji oranı %1 - 4 olan 57 infer-

til çift çalışmaya alındı. Gebelik oranları birincil sonuç olarak kabul edilirken fertilize olan oosit sayısı, transfer edilen embriyo sayısı, implant olan embriyo sayısı, fertilizasyon oranı (fertilize oosit sayısı/ ICSI uygulanan oosit sayısı x 100) ve impantasyon oranı (oluşan gebelik kesesi sayısı/ transfer edilen embriyo sayısı x 100), ikincil sonuçlar olarak değerlendirildi.

Çalışmaya alınan kadın hastaların, başlangıçta ayrıntılı medikal, cerrahi, obstetrik ve jinekolojik özgeçmişleri, menstrüel siklus düzenleri sorgulandı. Fizik muayenelerinde kan basıncı, boy, ağırlık ve vücut kitle indeksi (VKİ) kaydedildi. Rutin pelvik muayenenin yanı sıra tiroid bezi muayenesi ve galaktore yönünden değerlendirme yapıldı. Menstrüel siklusun 3. günü bazal folikül stimulan hormon (FSH), luteinizan hormon (LH), estradiol (E2) tiroid stimulan hormon (TSH), tiroksin ve prolaktin değerleri, (Elecsys, Meinheim, Almanya kitleriyle Roche Elecsys 1010 cihazı ile) ölçüldü. Açlık kan şekeri, üre, Serum Glutamik Oksaloasetik Transaminaz (SGOT), ve Serum Glutamik Piruvik Transaminaz (SGPT) değerleri ise 12 saatlik açlık süresini takiben, 10 ml venöz kan örnekleme yapılarak (Spinreact, Santa Coloma, Espana kitleriyle Roche Cobas Mira-S otoanalizatöründe) belirlendi. Erken foliküler fazda (2 - 3. gün) bazal ultrasonografi yapıldı ve uterus boyutları, endometrium kalınlığı, overlerin boyutları, içerdikleri folikül sayısı ve çapları ölçüldü. Bunun için B-K Medikal (type 2101 B-K Medical A/S Gentofte Denmark) marka ultrasonografi cihazı ve 5 MHz'lik vajinal prob kullanıldı. Antral foliküllerin sayısına göre derecelendirme yapıldı. Buna göre her overde toplam antral folikül sayısı 4 ün altında olanlar grade 1, 4 - 6 arası olanlar grade 2, 7 - 10 arası olanlar grade 3, 10 un üzerinde olanlar grade 4 olarak sınıflandırıldı.

Erkek hastaların ayrıntılı anamnezi (geçirmiş olduğu hastalık ve travmalar, maruz kaldığı teratojen ve toksik ajanlar, alışkanlıklar) alındıktan sonra sperm örnekleri 3 - 5 günlük cinsel perhiz sonrası mastürbasyon yöntemi ile elde edildi. Elde edilen materyale her spermin açık ve kolay değerlendirilmesi için ince bir yayma yapıldı, yaymalar kurutulduktan sonra sabitlenip Papanicolau yöntemi ile boyandı.

Değerlendirmeler, birbirlerinden habersiz 2 ayrı androlog tarafından, Kruger strict kriterlerine göre yapıldı ve değerlendirmeler sırasında en az 100, tercihen 200 sperm çalışıldı. Her iki androlog, sperm morfolojilerine aynı değerleri verdiği hastalar çalışmaya alınırken andrologların verdiği sperm morfoloji değerleri birbiriyle uyumsuz hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya dahil edilen tüm kadınlara antagonist protokol ile kontrollü ovaryen hiperstimülasyon uygulandı. Uygulanan gonadotropin dozları; optimal sayı ve kalitede oosit elde etmek için her hastanın yaşına, vücut kitle indeksine, antral folikül sayısına, bazal FSH ve E2 değerlerine, öyküye ve tedaviye verdiği yanıtı uygun olarak kişiselleştirildi. Tedavi takibi, seri ultrasonografi ve serum E2 ölçümleri ile yapıldı.

Stimülasyonun 6 - 7. gününden itibaren USG ile folikül boyutu ve serum E2 ölçümleri ile değerlendirilen over cevabına göre yeni doz ayarlaması yapıldı ve stimülasyon, hCG gününe devam etti. Dominant folikül >18 mm veya en az 2 adet folikül > 17 mm ve E2 düzeyleri uygun olduğunda ovulasyon 10.000 IU (Pregnyl 5000, Organon) ile tetiklendi. hCG sonrası 35. saat oosit toplama işlemi uygulandı. Oosit toplama işlemi sırasında 14 mm ve üzerinde olan tüm foliküler aspire edildi. Aspire edilen folikül içerikleri kültür sıvılarına konularak kültür kaplarına alındı. Bütün gruplarda; oosit toplanması, oosit ve embriyo manipülasyonları, embriyo kültürü ve embriyo transferi için vitrolife G III ardışık IVF / ICSI - ET medyum sıvısı kullanıldı. Her oosit - kümülüs hücre kompleksi kültür kabına tek çizgi şeklinde yayılarak ve research stereo mikroskopunda derecelendirilerek inkübatöre kondu. Yumurta toplama işleminden iki saat sonra, metafaz II oositlere ICSI işlemi uygulandı, 18 saat sonra fertilizasyon değerlendirilip oosit toplama işleminden 3 gün sonra ET yapıldı.

Transferden 4 hafta sonra gestasyonel kese, 5 hafta sonra fetal kalp atımı araştırıldı. Fetal kalp atımı gözlenmesi klinik gebelik olarak adlandırıldı. Fetal kalp atımı bulunmaması ve gebeliğin 22. haftadan önce sona ermesi abortus olarak kabul edilirken gebeliğin 22. haftadan sonra bitmesi canlı doğum olarak değerlendirildi.

ETİK KURUL

Süleymaniye Kadın Hastalıkları ve Doğum Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulundan onay alınmıştır (2006/324).

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Bu çalışmada, istatistiksel analiz GraphPad Prisma V.3 paket programı ile yapılmıştır. Veri dağılımı, Kolmogorov-Smirnov testi ile sınılandı. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma) yanı sıra normal dağılım (ek örneklem) gösteren niceliksel değişkenler için ikili grupların karşılaştırılmasında bağımsız gruplarda t testi, kategorik verilerin karşılaştırmalarında ki-kare testi, grupların tekrarlayan ölçümlerinde eşlendirilmiş t testi ve değişkenlerin birbirleri ile ilişkilerini belirlemede Pearson korelasyon testi kullanıldı. Sonuçlar, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.

BULGULAR

Sperm morfoloji oranı %0 olan 50 infertil çift ve sperm morfoloji oranı %1 - 4 olan 57 infertil çift çalışmaya alındı. Bu çiftlerin demografik ve klinik özellikleri verilmiştir (**Tablo 1**).

Tablo 1: Hastalara ait demografik özellikler

ERKEK		Morfoloji % 0	Morfoloji % 1-4	
Yaş		36,22±5,35	36,35±5,26	t: -0,13 p=0,899
Erkek etiyolojisi	Astenoteratozoospermi	11 (%22)	14 (%24,6)	
	Normal	0 (%0)	1 (%1,8)	
	OAT	19 (%38)	19 (%33,3)	
	Oligoteratozoospermi	3 (%6)	1 (%1,8)	
	İzole Teratozoospermi	8 (%16)	15 (%26,3)	X ² : 5,44 P=0,606
Siddetli OAT	9 (%18)	7 (%12,3)		
Sigara	Sigara (-)	27 (%54)	27 (%47,4)	X ² : 0,46
	Sigara (+)	23 (%46)	30 (%52,6)	P= 0,497
Alkol	Alkol (-)	6 (%12)	5 (%8,8)	X ² : 0,30
	Alkol (+)	44 (%88)	52 (%91,2)	P= 0,583
Geçirilmiş Ameliyat	Varikoselektomi	19 (%38)	16 (%28,1)	X ² : 1,94
	Yok	31 (%62)	41 (%71,9)	P= 0,377
KADIN				
Yaş		31,68 ± 4,37	32 ± 3,98	t: -0,40 p=0,693
İnfertilite Süresi		7,78±4,49	7,07±3,72	t: 0,86 p= 0,392
BMI		25,36±4,52	24,79±3,6	t: 0,73 p=0,468
D ₂ FSH		6,95±2,17	7,04±2,21	t: -0,20 p=0,841
D ₂ E ₂		67,79±50,05	58,33±41,72	t: 1,04 p=0,30
İnfertilite Nedeni	Anovulasyon	3 (%6)	0	
	DOR	4 (%8)	6 (%10,5)	
	Endometriozis	2 (%4)	3 (%5,3)	
	G2 Over	2 (%4)	2 (%3,5)	
	G2-3 Over	2 (%4)	3 (%5,3)	
	G3 Over	2 (%4)	1 (%1,8)	
	G3-4 Over	2 (%4)	1 (%1,8)	
	G4 Over	2 (%4)	2 (%3,5)	
	Hiperprolaktinemi	2 (%4)	1 (%1,8)	
	Normal	21 (%42)	17 (%40,6)	X ² : 11,87 P=0,456
Tubal Faktör	8 (%16)	15 (%26,3)	X ² : 0,097 P=0,755	
İnfertilite Tipi	Primer	44 (%88)	49 (%86)	
	Secunder	6 (%12)	8 (%14)	

OAT:Oligoastenoteratozoospermi, BMI:Vücut kitle indeksi, D₂:menstrüel siklus 2. Günü, FSH:Folikülün Stimülasyon Hormonu, E₂:Estradiol, P<0,05

İki hasta grubu; ortalama yaş, ortalama infertilite süresi, ortalama VKİ, infertilite tipi, hastaların infertilite nedeni, sigara içiciliği, alkol kullanımı, erkek hastalarda geçirilmiş cerrahi, bazal hormon seviyeleri ve antral folikül sayısı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p > 0,05$).

TARTIŞMA

Günümüzde infertilite insidansı tüm dünyada %8 - 15 arasında değişmektedir. Erkek faktörü, infertilitenin %20'sinden sorumludur (12).

Günümüzde erkek infertilitesi tanısında sperm konsantrasyonu, motilite ve morfoloji gibi parametreleri içeren semen analizi, sperm değerlendirme testlerinin temelini oluşturur ve sperm kalitesi hakkında bilgi verir (13). Oligoastenoteratozoospermi ve teratozoospermi, embriyo gelişiminde önemli risk faktörlerindedir (14).

Erkek infertilitesinde astenospermi ve teratozoospermi ile ilişkili faktörlere dair birçok çalışma gerçekleştirilmiş; sperm motilitesi ve morfolojisinin, fertilizasyon ve gebelik oranları için prognostik faktörler olduğu belirlenmiştir (15).

Düşük motilite ve morfolojinin fertilizasyon oranlarını azaltarak gebelik oranlarını azalttığı görülmüştür (16). Sperm morfolojisinin IVF-ICSI tedavilerinde gebelik oranlarında önemsiz olduğu bazı çalışmalarda belirtilmiştir (17 - 19).

Günümüzde ICSI, ciddi erkek infertilitesi mevcut olan çiftlerin tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır ve ejakülatta sınırlı sayıda sperm hücresi içeren hastaların yanı sıra, erkek infertilitesinin en ciddi formu olarak bilinen azoospermik olgular için de gebelik şansı yaratmaktadır.

Ciddi erkek infertilitesinde, ICSI sonuçlarının etkisini kıyaslayan araştırmalar halen devam etmektedir ve bu konu net olarak açıklığa kavuşmamıştır (20, 21).

Dubey ve ark.'larının yaptığı çalışmada, IVF-preimplantasyon genetik tanı uygulanan çiftlerde, normal sperm morfolojisine sahip erkeklerin teratozoospermisi olanlara göre daha fazla euploid embriyo oluşturdukları, daha yüksek implantasyon ve klinik gebelik oranlarına ulaştıkları sonucuna varılmıştır (22). Fertiliteyi ciddi oranda etkileyebilen teratozoospermi durumunda baş ve boyun anomalileri ön planda bulunmaktadır. Sperm baş anomalileri, temelde kromatin ve akrozom anomalilerine neden olmaktadır (23). Ancak, sperme ait defektlerin ICSI sonuçları üzerinde belirleyici bir değeri olduğu henüz bir kesinlik kazanmamıştır. ICSI sırasında daima en iyi morfolojili spermeler seçilerek kulla-

nılmaktadır. Belki de, ICSI ile alınan sonuçların daha iyi olmasının nedeni, iyi morfolojili spermelerin kullanılmış olmasıdır. Bir başka açıklama, oositte morfolojisi bozuk sperm içeri girmesine mani olan bir neden varsa, ICSI ile bu engelden kaçınılmış ve dolayısıyla başarılı sonuç alınabilmiş olmasıdır. Öte yandan, IVF yapılmış olsaydı, sperm oosit içine penetre olamayacağı için başarısız kalınacaktı. Morfolojisi bozuk sperm kullanıldığında embriyo kalitesi ve gebelik kayıpları etkilenmediğine göre, bunlarda genetik bir kusurun da bulunmaması gerekir.

Başka bir çalışmada (24) sperme ait hiçbir parametrenin ICSI - Embriyo Transfer (ET) sonuçlarını etkileyemediği ve benzer fertilizasyon ve gebelik oranları olduğunu ileri sürmektedirler.

Günümüzde ICSI için morfoloji ve motilite esaslı sperm seçimi yapılmakta ve bu yolla elde edilen sperm, oosit içine enjekte edilmektedir (25).

WHO veya Kruger kriterlerine göre değerlendirilen sperm morfolojisi, erkek fertilitite potansiyelinin tahmininde yetersiz kalmaktadır (26).

Anormal morfolojili, düşük motiliteye sahip ve/veya DNA hasarına sahip sperm normal fertilizasyon sürecinde elimine edilebilirken, ICSI işleminde bu aşamanın by-pass edilmesi nedeniyle DNA yapısı hatalı sperm oosit sitoplazmasına enjekte edilme riski bulunmaktadır (27, 28). Mikroenjeksiyonda anormal DNA yapısına sahip sperm enjekte edilmesi durumunda, oositin hasar derecesine bağlı olarak sınırlı ölçüde spermi onarabilme yeteneğine sahip olması nedeniyle ICSI ile fertilizasyon sağlanabilmekte, fakat embriyoda mutasyonların gelişimi ile henüz tam olarak bilinmeyen pek çok çocukluk çağı hastalığı açısından risk oluşmaktadır (25, 27, 29). Rutin morfoloji değerlendirmesi ile sperm kromatin yapısı ve DNA içeriği hakkında yetersiz bilgi sağlanırken, örneği hemen ICSI öncesi DNA hasarı açısından değerlendirip mikroenjeksiyonda kullanımını mümkün kılacak bir yöntem bulunmamaktadır (28 - 32). Bu nedenle rutin ICSI uygulamalarında sperm morfolojisi ile DNA hasarı arasındaki korelasyon, yüksek fertilizasyon başarısı ve kaliteli embriyo eldesi açısından önemini korumaktadır.

Çalışmamız sırasında sperm değerlendirmesi sırasında baş defekti olmayıp boyun yada kuyruk defekti olan spermelerde anormal olarak değerlendirildi. Boyun ve kuyruk deformiteleri in vivo ortamda yada konvansiyonel IVF de gebelik oranlarını negatif yönde etkilerken, ICSI sonuçlarını etkilemediği görüldü. Bu çalışmada, baş defekti olmayıp boyun ya da kuyruk defekti olan spermeler de anormal olarak değerlendirildi. Boyun ve kuyruk deformiteleri in vivo ortamda ya da konvansiyonel IVF uygulamasında gebelik oranlarını olumsuz yönde etkilerken ICSI sonuçlarını etkilemediği görüldü.

Bu çalışmanın birincil ve ikincil sonuçları; fertilizasyon, implantasyon, klinik gebelik ve canlı doğum oranları olarak belirlendi. Bu sonuçlar üzerine sperm kalitesiyle eş zamanlı olarak etki edebilecek oosit faktörü de dikkate alındı. Bu sebepten dolayı, çalışmanın sonuçlarını olumsuz yönde etkileyecek düşük over rezervi, ileri kadın yaşı ve polikistik over sendromu gibi parametrelere sahip hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmamızın sonunda her iki grup arasında fertilizasyon, implantasyon, klinik gebelik ve canlı doğum oranları açısından anlamlı bir farklılık bulunmaması, bize mevcut güncel literatür ile uyumlu olarak sperm morfolojisinin IVF başarısının tahmininde önemsiz ya da az öneme sahip olduğunu göstermektedir.

Sperm morfolojisine ait en ciddi problemlerin ICSI sonrası gebelik oranlarını etkilemediği, ICSI uygulamalarındaki fertilizasyon başarısızlığının morfolojik defektten değil, daha çok kötü oosit kalitesinden kaynaklanmaktadır.

SONUÇ

Normal sperm morfolojisi %0 olan erkek infertilitesine sahip hastalar ile normal sperm morfolojisi %1 - 4 olan erkek infertilitesine sahip hastalarda, ICSI-ET sonrası fertilizasyon, klinik gebelik ve canlı doğum oranları arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir.

KAYNAKLAR

1. Miller JE, Smith TT. The effect of intracytoplasmic sperm injection and semen parameters on blastocyst development in vitro. Hum Reprod 2001;16:918-24.

2. Palermo GD, Cohen J, Alikani M, Adler A, Rosenwaks Z. Intracytoplasmic sperm injection: a novel treatment for all forms of male factor infertility. *Fertil Steril* 1995;63:1231–40.
3. Tesarik J, Mendoza C, Greco E. Paternal effects acting during the first cell cycle of human preimplantation development after ICSI. *Hum Reprod* 2002;17:184–9.
4. De Geyter C, Calhaz-Jorge C, Kupka MS, et al. European IVF-monitoring Consortium (EIM) for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). ART in Europe, 2014: results generated from European registries by ESHRE: the European IVF-monitoring Consortium (EIM) for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). *Hum Reprod* 2018;33(9):1586–1601.
5. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Intracytoplasmic sperm injection (ICSI). *Fertil Steril* 2008;90(5):S187.
6. Matzuk MM, Lamb DJ. The biology of infertility: research advances and clinical challenges. *Nat Med* 2008;14:1197–213.
7. Verza S Jr, Esteves SC. Sperm defect severity rather than sperm source is associated with lower fertilization rates after intracytoplasmic sperm injection. *Int Braz J Urol* 2008;34:49–56.
8. Shoukir Y, Chardonens D, Campana A, Sakkas D. Blastocyst development from supernumerary embryos after intracytoplasmic sperm injection: a paternal influence? *Hum Reprod* 1998;13:1632–7.
9. Sanchez R, Stalf T, Khanaga O, Turley H, Gips H, Schill WB. Sperm selection methods for intracytoplasmic sperm injection (ICSI) in andrological patients. *J Assist Reprod Genet* 1996;13:228–33.
10. Bukulmez O, Yucel A, Yarali H, Bildirici I, Gurgan T. The origin of spermatozoa does not affect intracytoplasmic sperm injection outcome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001;94:250–5.
11. Goker EN, Sendag F, Levi R, Sendag H, Tavmergen E. Comparison of the ICSI outcome of ejaculated sperm with normal, abnormal parameters and testicular sperm. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002;104:129–36.
12. Practice Committee of the American Society for Reproductive, M. Diagnostic evaluation of the infertile female: A committee opinion. *Fertility and Sterility*, 2015;103(6): 44–50.
13. Castillo J, Estanyol JM, Ballescá JL, Oliva R. Human sperm chromatin epigenetic potential: genomics, proteomics, and male infertility. *Asian J Androl*. 2015;17:601-9.
14. Virtanen, HE, Jorgensen, N, Toppari, J. Semen quality in the 21(st) century. *Nature Reviews Urology*, 2017;14(2):120–130.
15. Bieniek, JM, Drabovich, AP, Lo, K C. Seminal biomarkers for the evaluation of male infertility. *Asian Journal of Andrology* 2016;18(3),426–433.
16. Bartolacci A, Pagliardini L, Makieva S, Salonia A, Papaleo E, Vigano P. Abnormal sperm concentration and motility as well as advanced paternal age compromise early embryonic development but not pregnancy outcomes: A retrospective study of 1266 ICSI cycles. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics* 2018;35(10):1897–1903.
17. Bulgurcuoğlu Kuran S, Altun A. Kaliteli spermin seçiminde güncel yöntemler *Androloji Bul*2015;17:206–13.
18. Antinori M, Licata E, Dani G, et al. Intracytoplasmic morphologically selected sperm injection: a prospective randomized trial. *Reprod Biomed Online* 2008;16:835–41.
19. Mauri AL, Petersen CG, Oliveira JB, Massaro FC, Baruffi RL, Franco JG Jr. Comparison of day 2 embryo quality after conventional ICSI versus intracytoplasmic morphologically selected sperm injection (IMSI) using sibling oocytes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010;150:42–6.
20. Hauser R, Bibi G, Yogev L, et al. Virtual azoospermia and cryptozoospermia--fresh/frozen testicular or ejaculate sperm for better IVF outcome? *J Androl* 2011;32(5):484-90.
21. Guo HB, Zhang YH, Zhang CL, et al. Outcomes of ICSI with sperm from different sources: a retrospective study of 431 cycles. *Zhonghua Nan Ke Xue* 2009; 15(10):925-8.
22. Dubey A, Dayal MB, Frankfurter D, et al. The influence of sperm morphology on preimplantation genetic diagnosis cycles outcome. *Fertil Steril* 2008;89(6):1665–69.
23. Chemes HE, Sedo CA. Tales of the tail and sperm headaches: changing concepts on the prognostic significance of sperm pathologic affecting the head, neck and tail. *Asian J Androl* 2012;14(1): 14–23.
24. Kanto S, Sugawara J, Masuda H, Sasano H, Arai Y, Kyono K. Fresh motile testicular sperm retrieved from nonobstructive azoospermic patients has the same potential to achieve fertilization and pregnancy via ICSI as sperm retrieved from obstructive azoospermic patients. *Fertil Steril* 2008;90. 2010. e5-7.11.
25. Avendano C, Franchi A, Duran H, Oehninger S. DNA fragmentation of normal spermatozoa negatively impacts embryo quality and intracytoplasmic sperm injection outcome. *Fertility and Sterility* 2010;94(2): 549-57.
26. Pedrix A, Travers A, Chelli MH, et al. Assessment of acrosome and nuclear abnormalities in human spermatozoa with large vacuoles. *Human Reproduction* 2011; 26(1): 47-58.
27. Avendano C, Franchi A, Taylor S, Morshedi M, Bocca S, Oehninger S. Fragmentation of DNA in morphologically normal human spermatozoa. *Fertility and Sterility* 2009;91(4):1077-84.

28. Avendano C, Oehninger S. DNA Fragmentation in Morphologically Normal Spermatozoa: How Much Should We Be Concerned in the ICSI Era? *Journal of Andrology* 2011;32(4):356-63.

29. Franco JG, Mauri AL, Petersen CG, et al. Large nuclear vacuoles are indicative of abnormal chromatin packaging in human spermatozoa. *International Journal of Andrology* 2012;35(1):46-51.

30. Parmegiani L, Cognigni GE, Ciampaglia W, et al. Efficiency of hyaluronic acid (HA) sperm selection. *J Assist Reprod Genet* 2010;27:13-6.

31. Sharbatoghli M, Valojerdi MR, Amanlou M, Khosravi F, Jafar-abadi MA. Relationship of sperm DNA fragmentation, apoptosis and dysfunction of mitochondrial membrane potential with semen parameters and ART outcome after intracytoplasmic sperm injection. *Arch Gynecol Obstet* 2012;286(5):1315-22.

32. Abu HA, Franken DR, Hoffman B, Henkel R. Accurate sperm morphology assessment predicts sperm function. *Andrologia* 2012;44:571-7.

HİPOTONİ TANILI ÇOCUK HASTALARDA GENOM KOPYA SAYISI VARYASYONLARININ ÖNEMİ

THE IMPORTANCE OF GENOME COPY NUMBER VARIATIONS IN CHILDREN WITH A DIAGNOSIS OF HYPOTONIA

Emine İkbal ATLI, Hakan GÜRKAN, Damla EKER

¹Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı

ÖZ

AMAÇ: Hipotoni, uzuvlarda, gövdede veya kraniyofasiyal iskelet kaslarında azalmış tonusu belirtmek için kullanılan genel bir terimdir. Doğumda veya daha sonra çocukluk döneminde tespit edilebilir. Tanıyı koymak, prognozu öngörebilmek, tedavi stratejileri ve ailenin daha sonra doğacak çocukları için tekrarlama riskini belirlemek açısından önemlidir. Nörolojik muayene ve beyin görüntülemesine ek olarak konvensiyonel sitogenetik, moleküler sitogenetik ve moleküler genetik testler klinik tanıyı desteklemek açısından önemlidir. Hipotoni, minor veya major malformasyonlarla ve bilişsel yetersizlik ile birlikte olduğu zaman otozomal kromozom anormallikleri düşünülmelidir. Aralarında klinik farklılıklar bulunan değişik kromozom anormallikleri ve sendromlarda atipik yüz görünümü, el ve ayakta dismorfik bulgular veya diğer organ malformasyonları bulunabilir. Genetik testlerdeki son gelişmeler, moleküler tanıların daha da genişleyen yelpazesi spinal müküler atrofi, konjenital miyotonik distrofi, Prader-Willi sendromu ile hastalık altında yatan mutasyonların (konjenital kas distrofileri ve birkaç konjenital miyopati) tanımlanması, bu semptomu olan çocuklara spesifik tanı imkanı sağlar.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışmamıza Trakya Üniversitesi Hastanesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Genetik Hastalıklar Tanı Merkezi polikliniğine 2017-2019 yılları arasında hipotoni klinik ön tanısı ile birlikte müracaat eden 47 çocuk hasta dâhil edildi. Hasta genomik DNA'ları ile array-karşılaştırmalı genomik hibridizasyon (aCGH) çalışması gerçekleştirildi.

BULGULAR: 47 hastanın 12'sinde (%25,53) 557kb ila 40 Mb arası büyüklükte kopya sayısı değişimleri (CNV) saptandı. Tespit edilen kopya sayısı varyantları, Genomik Varyantlar Veritabanı (DGV), Ensembl kaynakları Genomik Varyasyon ve Fenotip Veritabanı (DECIPHER), Sitogenomik Diziler için Uluslararası Standartlar (ISCA) ve Klinik olarak ilgili varyant veritabanlarının yorumlarının genel arşivi veritabanları ile literatür taramalarından araştırılarak değerlendirilmiştir.

SONUÇ: Yenidoğan ve infantil dönemde hipotoni nedenleri arasında yer alan tablolar, genetik sendromlar, kas hastalıkları, kranial malformasyonlar, metabolik hastalıklar özellikle peroksizomal ve mitokondriyal hastalıklardır. Bu grup hastalıklar arasında ayırıcı tanısı yapabilmek için EMG, Kranial MR ve kas biopsisi gibi invazif testler uygulanır. Sonuç olarak, yenidoğan ve infantil döneminde ciddi hipotoni varlığında hastanın genetik açıdan değerlendirilmesi, sebebi bilinmeyen hipotoninin nedenini oluşturan pek çok hastalığın tanısı için yapılacak gereksiz invazif testlerin yükünden hastayı kurtarabilir. Erken tanı, ayrıca, hastalığa özgü ortaya çıkabilecek problemlerden korunma ve erken tedavisi açısından da bir o kadar önemlidir. Hastalığın erken dönemde tanısını koymak, hastanın rehabilitasyonuna daha erken başlama imkânı sağlayacağından önem arz etmektedir.

ANAHTAR KELİMELER: Hipotoni, Array-karşılaştırmalı Genomik Hibridizasyon, Genetik, Kopya Sayısı Varyantları

ABSTRACT

OBJECTIVE: Hypotonia is a general term used to denote reduced tone in the limbs, trunk, or craniofacial skeletal muscles. It can be detected at birth or later in childhood. It is important to establish the diagnosis, predict the prognosis, determine treatment strategies and the risk of recurrence for later generations of the family. In addition to neurological examination and brain imaging, conventional cytogenetics, molecular cytogenetics and molecular genetic tests are important to support clinical diagnosis. Autosomal chromosome abnormalities should be considered when combined with hypotonia, minor or major malformations and cognitive impairment. A variety of chromosome abnormalities and syndromes, including clinical differences, may include atypical facial appearance, hand and foot dysmorphic findings or other organ malformations. Recent advances in genetic testing, expanding spectrum of molecular diagnostics, spinal muscular atrophy, congenital myotonic dystrophy, identification of underlying mutations (congenital muscular dystrophies and several congenital myopathies) with Prader-Willi syndrome, provide a specific diagnosis for children with this symptom.

MATERIAL AND METHODS: 47 children who applied to the Trakya University Hospital, Medical Genetics Department, Genetic Diseases Diagnosis Center clinic with a pre-diagnosis of hypotonia between 2017-2019 were included in our study. Array-comparative genomic hybridization (aCGH) study was performed with patient genomic DNA.

RESULTS: Copy number variations (CNV) in the size of 557kb to 40 Mb was detected in 12 of 47 patients (25.53%). The detected CNVs were researched and evaluated from the literature searches after Database of Genomic Variants (DGV), Database of genomic variation and phenotype in humans using Ensembl Resources (DECIPHER), International Standards for Cytogenomic Arrays and Public archive (ISCA) of interpretations of clinically relevant variants databases.

CONCLUSIONS: Conditions that are among the causes of hypotonia in newborn and infantile periods are genetic syndromes, muscle diseases, cranial malformations, metabolic diseases, especially peroxisomal and mitochondrial diseases. In order to make a differential diagnosis among this group of diseases, invasive tests such as EMG, Cranial MR and muscle biopsy are applied. As a result, in the presence of severe hypotonia in the neonatal and infantile period, the genetic evaluation of the patient can save the patient from the burden of unnecessary invasive tests for the diagnosis of many diseases that are the cause of the unknown hypotonia. Early diagnosis is also important in terms of prevention and early treatment of problems that may arise specific to the disease. It is important to diagnose the disease in the early period, as it will allow the patient to start rehabilitation earlier.

KEYWORDS: Hypotonia, Array-comparative Genomic Hybridization, Genetic, Copy Number Variations

Geliş Tarihi / Received: 05.05.2020

Kabul Tarihi / Accepted: 08.09.2020

Yazışma Adresi / Correspondence: Dr.Öğr.Üyesi Emine İkbal ATLI

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı

E-mail: emine.ikbal@gmail.com

Orcid No (Sırasıyla): 0000-0001-9003-1449, 0000-0002-8967-6124, 0000-0001-7563-118X

GİRİŞ

"Hipotoni", uzuvlarda, gövdede veya kraniyo-fasiyal iskelet kaslarında azalmış tonusu belirtmek için kullanılan genel bir terimdir. Doğumda veya daha sonra çocukluk döneminde tespit edilebilir. Hipotoni insidansını, birçok farklı hastalığa eşlik eden bir bulgu olması nedeniyle belirlemek zordur. Önem derecesi son derece değişkendir ve altta yatan etiyojiye bağlıdır (1).

Hipotoniye yol açan hastalıklar genel olarak iki ana gruba ayrılır:

1) Belirgin kas güçsüzlüğünün eşlik etmediği non-paralitik grup (Santral hipotoni)

2) Kas güçsüzlüğünün klinik tabloya hâkim olduğu paralitik grup (Periferik hipotoni)

Ancak bazı multisistemik hastalıklarda hem santral sinir sistemi hem de periferik yapılar tutularak hipotoni gelişebilir (2, 3).

Santral Hipotoni Fenotipleri

Akut Ensefalopatiler	Kronik Ensefalopatiler	Bağ Dokusu Hastalıkları
-Doğum Travması	-Serebral Malformasyonlar	-Konjenital Ligament Hastalıkları
-Hipoksik İskemik Ensefalopati	-Doğumsal Metabolik Bozukluklar	-Ehlers-Danlos Sendromu
-Hipoglisemi	-Peroxisomal Hastalıklar	-Osteogenesis Imperfecta
	-Kromozomal Hastalıklar	-Bening Konjenital Hipotoni
	-Tek gen Hastalıkları	
	-Hipotiroidi	
	-Raşitizm, Renal Tübüler Asidoz	

Periferik Hipotoni Fenotipleri

Spinal Müsküler Atrofi	Paralitik Poliomyelit	Nöromusküler Kavşak Hastalıkları	Nöromusküler Kavşak Hastalıkları	Kas hastalıkları
			-Botulizm	-Konjenital Miyopatiler
			-Hereditör Motor-Sensori Nöropati	-Konjenital Müsküler Distrofler
			-Konjenital Hipomiyelinizan Nöropati	-Konjenital Miyotonik Distrofi
			-Akut Demiyelinizan Polinöropati	-Metabolik Miyopatiler
			-Geçici Neonatal Miyastenia	-Endokrin Miyopatiler
			-Otoimmün Miyastenia	
			-Konjenital Miyastenik Sendromlar	

Santral ve Periferik Hipotoninin Bir Arada Bulunduğu Fenotipler

Familiyal Disotomi
Hipoksik İskemik Ensefalopati
İnfanıl Nöroaksonel Dejenerasyon
Lipid Depo Hastalıkları
Lizozomal Hastalıklar
Mitokondriyal Hastalıklar
İkincil Prenatal Asfiksiye Bağlı Motor Hastalıklar

Tanıyı koymak, prognozu öngörebilmek, tedavi stratejileri ve ailenin daha sonra doğacak çocukları için tekrarlama riskini belirlemek açısından önemlidir. Nörolojik muayene ve beyin görüntülemesine ek olarak konvansiyonel si-

togenetik, moleküler sitogenetik ve moleküler genetik testler klinik tanıyı desteklemek açısından önemlidir (4). Hipotonik bir çocukta düşünlmesi gereken, büyüyen ve giderek karmaşıklaşan durumların listesi nedeniyle, rasyonel bir tanısalla yaklaşım uygulanmalıdır (**Tablo 1**).

Tablo 1: Santral ve periferik hipotonili olguların klinik özellikleri

Santral hipotoni	Periferik hipotoni
Diğer beyin işlevlerinde anormallikler	Tendon reflekslerinin azalması veya bulunmaması
Yüzde biçim bozukluğu	Postural reflekslerde hareketliliğin olmaması
Ellerin yumruk şeklinde olması	Fasikülasyon
Diğer organ anormallikleri	Kas atrofi
Potural refleksler süresince hareketlilik	Diğer organlarda hiçbir anormalliğin olmaması
Tendon reflekslerinin normal ya da canlı olması	Tendon reflekslerinin azalması veya bulunmaması
Vertikal suspansiyonda makaslama	

En doğru genetik yönetim, psiko-sosyal destek, aile planlaması ve hasta-aile koruyuculuğuna yönelik uygun genetik danışmanlıktır. Hipotonik bir bebeğin veya çocuğun ilk değerlendirmesi sırasında, gebelik ve doğum öyküsünün yanı sıra en az üç kuşak soy ağacı (aile öyküsü ile birlikte) ve dismorfolojik klinik / nörolojik öykü dikkatli bir şekilde alınmalıdır. Gebelik öyküsü, polihidramnios, prenatal ultrasonografide anormallikler, fetal hareketlerin sıklığı ve kalitesi, anne maruziyeti ve gebelik uzunluğu gibi komplikasyonlar mutlaka sorgulanmalıdır. Uterusda fetal hareketlerin olmaması, konjenital kas distroflerini, konjenital miyotonik distrofiyi veya diğer birincil miyopatileri düşündürülebilir.

Doğum öyküsü, doğum şekli, komplikasyonlar, asfiksi kanıtı ve apgar skorlarını içermelidir.

Asfiksi ve düşük apgar skorları, yenidoğanın en yaygın nedenlerinden biri olan hipoksik-iskemik ensefalopatinin yaygın göstergesidir. Ek olarak, erken doğan bebeklere genellikle ikincil hipotoni eşlik eder ve erken doğmuş bir bebeğin genetik değerlendirmesi yapılmadan önce düzeltilmiş gebelik yaşı düşünülmalıdır (1). Hipotoni, minor veya major malformasyonlarla ve bilişsel yetersizlik ile birlikte olduğu zaman otozomal kromozom anormallikleri düşünülmalıdır. Aralarında klinik farklılıklar bulunan değişik kromozom anormallikleri ve sendromlarda atipik yüz görünümü, el ve ayakta dismorfik bulgular veya diğer organ malformasyonları bulunabilir (5). Hipotoni, çok sayıda genetik sendromun bir özelliğidir. Hipotoninin eşlik edebileceği bazı genetik hastalıklar; Down sendromu, Prader-Willi sendromu, Trizomi 18, Trizomi 13, Akondroplazi ve diğer iskelet displazileri sayılabilir (6). Genetik testlerdeki son gelişmeler,

moleküler tanıların daha da genişleyen yelpazesi spinal müsküler atrofi, konjenital miyotonik distrofi, Prader-Willi sendromu ile hastalık altında yatan mutasyonların (konjenital kas distrofileri ve birkaç konjenital miyopati) tanımlanması, bu semptomu olan çocuklara spesifik tanı imkanı sağlar. Hipotoni, diğer birçok kromozom anormalliklerinin bir özelliğidir; karşılaştırılabilir genomik hibridizasyon (aCGH) başlıca klinik özelliği hipotoni olan, yakın zamanda tanımlanmış 17q21.31 mikrodelesyon sendromu ve Phelan-McDermid sendromu (22q13 delesyon) gibi daha birçok delesyon/duplikasyon sendromunun keşfedilmesini sağlamıştır (7, 8).

aCGH analizi ile saptanan klinik önemi belirsiz (VUS) kopya sayısı varyantlarının (CNV) ortaya çıkmasıyla ilgili endişeler artmaktadır. Bu testlerde bulunan anormalliğin hastalığın özelliklerine sebep olup olmadığı belirsiz olduğundan, bu durumlarda genetik danışmanlık zor olabilir.

Böyle bir durumda, olası ilişkiyi belirlemek için DECIPHER (<https://decipher.sanger.ac.uk>), ISCA, ClinVar (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>) gibi açık erişimli veri tabanlarından ve aile segregasyon analizinden yararlanılmaktadır (1, 9).

Bu doğrultuda polikliniğimize başvuran hastalar arasından hipotoni tanısı almış olanlarda olası kopya sayısı değişimlerini tespit etmeyi amaçladık. Böylece var olan hipotoni durumunun kromozomal düzeyde bir bozukluk nedeniyle gelişip gelişmediği ortaya çıkarılmış olacaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Etik kurul onayı alındıktan sonra, tüm hastalardan sözlü ve yazılı onam formu alındı ve çalışma Helsinki Bildirgesi'ne uygun şekilde tasarlandı.

Çalışmamıza Trakya Üniversitesi Hastanesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Genetik Hastalıklar Tanı Merkezi polikliniğine 2017 - 2019 yılları arasında baskın hipotoni fenotipleri olan 47 çocuk hasta (30 K, 17 E) çalışmaya dâhil edildi. Hastaların yaş ortalaması +/-2,02. Hastaların 4'ü

yeni doğan, 28'i 1 - 12 aylık, 15'i 2 - 13 yaşları arasındaydı. Kalıtsal hastalığı olmayan ve 35 haftadan az gebelik yaşı olmayan hastalar çalışmaya katıldı. Tıbbi kayıtları kontrol ederek veya katılımcıların vasileriyle görüşerek tüm vakaların ve kontrollerin genetik olarak ilgisiz olduğunu gördük. Hastalardan EDTA'lı tüpe alınan 2 cc periferik venöz kandan genomik DNA izolasyonu yapılarak, aCGH çalışması gerçekleştirildi. Oligonucleotide aCGH, üreticinin protokolüne göre 180.000 oligonucleotide microarray (Sure Print G3 Human 4x180k CGH Mikroarray Kiti, Agilent Technologies, Santa Clara, CA) ile lenfositlerden ekstrakte edilen gDNA'lar üzerinde gerçekleştirildi. 4 x 180K platformu, ortalama mekansal çözünürlüğü 13 - 25kb olan 170.000'den fazla 60-mer oligonükleotid probundan oluşur. Slaytlar, Agilent mikrodizi tarayıcı G2565CA üzerinde tarandı. Görüntü verileri çıkarıldı ve Feature Extraction Agilent Technologies (9.5.3.1) ile metin dosyalarına dönüştürüldü. Anormal bir log oranı veren en az üç bitişik oligonükleotidin, bir kopya sayısı değişikliğini (copy number variation, CNV) işaret ettiği düşünülmüştür. Sonuçlar hg19 genom versiyonunda verilmektedir.

CNV'nin heterozigot bir delesyonun olarak tanımlanması için log₂ratio Cy5 / Cy3'ün -0.8 ila 1 olması beklenir.

ETİK KURUL

T.C. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu tarafından alınmıştır (TUTF-BAEK 2018/161).

BULGULAR

Çalışmamıza hipotoni bulgusu olan 47 çocuk hasta (30 K, 17 E) dâhil edildi. Hastaların yaş ortalaması YAŞ+/-2,02. Hastaların 4'ü yeni doğan, 28'i 1-12 aylık, 15'i 2-13 yaşları arasındaydı. 47 hastanın 12'sinde (%25,53) 557kb ila 40 Mb arası büyüklükte CNV saptandı (**Tablo 2**). Hastaların majör ve minör bulguları ile aCGH analizi sonuçları yer almaktadır (**Tablo 3**). 12 patojenik CNV'nin 1 tanesi (15q11.2-q12.1) haricinde hepsi denovo olarak tespit edilmiştir.

Tablo 2: Hastalarda tespit edilen CNV değişimleri, büyüklükleri ve gen içerikleri

No	Krom. No	Bant aralığı	Başlangıç	Bitiş	Prob	Büyükklük	Gen
1	krom.22	q13.31 - q13.33	45988776	51193680	254	5205 kb	63 gen içerir
2	krom.5	p15.33 - p13.1	113826	40841591	1418	40727 kb	208 gen içerir
3	krom.21	q22.2 - q22.3	41445479	48084156	338	6638 kb	125 gen içerir
4	krom.4	q22.3 - q25	96603755	109421126	406	12817 kb	70 gen içerir
5	krom.15	q11.2 - q13.1	23707452	28492171	629	4784 kb	110 gen içerir
6	krom.1	q21.3	152954890	153149003	8	194 kb	11 gen içerir
7	krom.11	q14.1 - q14.3	84395110	90301373	203	5906 kb	41 gen içerir
8	krom.14	q24.3 - q32.33	78286331	107287505	1132	29001kb	288 gen içerir
9	krom.2	q37.2 - q37.3	236789722	243040276	294	6250kb	84 gen içerir
10	krom.1	p31.1 - p21.2	73739318	102123158	952	28383kb	189 gen içerir
11	krom.15	q23	70788028	71345650	22	557kb	6 gen içerir
12	krom.1	p31.3 - p31.1	68829709	72182540	113	3352kb	17 gen içerir
	krom.15	q13.2 - q13.3	30819465	32635959	78	1816kb	11 gen içerir

Tablo 3: Anomali saptanan hastaların klinik ön tanıları ile aCGH analizi sonuçları

No	Cinsiyet	Yaş	aCGH analizi sonucu	Klinik ön tanı
1.	K	1	22q13.1q13.33 delesyon	Hipotoni
2.	K	Y.D.	5p15.33-p13.1 duplikasyon	Hipotoni, konvülsiyon
3.	K	5	21q22.2-q22.3 delesyon	Hipotoni, konuşma geriliği
4.	E	1	4q22.3-q25 del	Hipotoni
5.	E	1	15q11.2q12.1 del	Hipotoni
6.	K	4	1q21.3 duplikasyon	Hipotonik infant, büyüme gelişme geriliği
7.	K	1	11q14.1-q14.3 delesyon	Hipotoni
8.	E	1	14q24.3-q32.33 duplikasyon	Hipotoni
9.	K	1	2q37.2q37.3 delesyon	Hipotoni
10.	K	2	1p31.1p21.2 duplikasyon	Hipotoni, konuşma geriliği
11.	K	2	15q23 duplikasyon	Hipotoni
12.	K	1	1p31.3 del / 15q13.22-q13.3 del	Hipotoni, MPS

Y.D: Yenidoğan MPS: Mukopolisakaridozis

TARTIŞMA

Yenidoğan ve infantil dönemde hipotoni nedenleri arasında yer alan tablolar, genetik sendromlar, kas hastalıkları, kranial malformasyonlar, metabolik hastalıklardan özellikle peroksizomal ve mitokondriyal hastalıklardır. Bu grup hastalıklarda ayırıcı tanıda EMG, kranial MR ve kas biyopsisi gibi invazif testler yapılmaktadır. Yeni doğan veya Çocuk Hastalıkları uzmanı hastasında dismorfik yüz bulguları saptadığında öncelikle kromozom analizi yapılmasını önerir. Eğer kromozom analizi sonucu normal olarak saptanırsa, spesifik genetik tanısı ancak net bir hastalık tanısı düşünülmediğinde, o hastalığa özgü gen bölgesine/bölgelerine özgü bir genetik testle saptanabilmektedir. Böyle bir durumda aCGH analizi yüksek çözünürlükte kromozomal tarama için önerilen moleküler sitogenetik testtir. aCGH, yenidoğan ve infantil dönemde ciddi hipotoni varlığında, sebebi bilinmeyen hipotoninin nedenini oluşturan pek çok hastalığın tanısı için yapılacak gereksiz

invasif testlerin yükünden hastayı kurtarmak için seçilebilecek bir genetik tanı testidir. Erken tanı, ayrıca, hastalığa özgü ortaya çıkabilecek problemlerden korunma ve erken tedavi seçenekleri açısından da bir o kadar önemlidir.

Hastalığın erken dönemde tanısını koymak rehabilitasyona daha erken başlama imkânı sağlayacağından önem arz etmektedir (10).

Çalışmamızda, izole hipotoni ile Genetik Hastalıklar Tanı Merkezimize müracaat eden 1 yaşındaki erkek bebek hastamızda, 443.9 kb büyüklüğünde, 22q13.31-q13.33 delesyonu saptadık (Tablo 2). Phelan-McDermid sendromu olarak da bilinen 22q13.3 delesyon sendromu, 22. kromozomun küçük bir bölgesinin delesyonundan kaynaklanmaktadır. 22q13.3 delesyon sendromu (veya Phelan-McDermid sendromu, MIM 606232) gelişimsel gecikme, eksik veya ciddi şekilde gecikmiş konuşma, neonatal hipotoni, otistik davranış, normalden hızlanan büyümeye varan ve küçük dismorfik yüz özellikleri ile karakterizedir (11, 12). Hastamız bu bulgulardan neonatal hipotoni ile örtüşen bir fenotipe sahipti. Hipotoni ve konvülsiyon bulguları ile tarafımıza müracaat eden yeni doğan dönemindeki hastamızda, 40 Mb'lık, 208 geni kapsayan, 5p13.1-15.33 duplikasyonu saptadık (Tablo 2). Hastamızda hipotoni yanı sıra saptanmış olan, gelişimsel gecikme, hipertelorizm, retromikrognati ve düşük yerleşimli kulaklar hem Cri-du-Chat sendromunun hem de trisomy 5p sendromunun ortak özellikleridir (13). Hastamızda saptanmış olduğumuz 5p13.3-p15.31 duplikasyonu, Trisomy 5p sendromu için öngörülen 5p10-p13.1 kritik bölgesinin hemen dışında yer almaktadır. Bununla birlikte, genel olarak 5p13'e yakın bölgelerin kopya sayısı artışlarının trizomi 5p fenotipine benzediği, 5p13'ün distal bölgelerini içeren kopya sayısı artışlarının ise daha büyük önem taşıdığı bildirilmiştir (14).

Hipotoni ile birlikte konuşma geriliği şikayetleri olan 5 yaşındaki kız hastamızda, yapılan aCGH analizi sonucunda, kromozom 21q22.2-q22.3 bölgesinde, 6638 kb büyüklüğünde delesyon saptadık (Tablo 2). 21q'da kısmi monozomi nadir görülen bir durumdur ve bugüne kadar literatürde yaklaşık 50 vaka bildirilmiştir. Literatürde kısmi kromozom 21 monozomisi beyin disgenезisi, geniş dismorfik özellikler ve kalp

anomalileri gibi ciddi klinik fenotiplerle ilişkilendirilmiştir. Bununla birlikte, bazı hastalarda ise çok az dismorfik özellik veya konjenital anomaliler rapor edilmiştir (15). Olgumuzda saptamış olduğumuz delesyon 41445479-48084156 pozisyonuna kadar örtüşen bir delesyon bölgesine tekabül etmiştir. Literatürlerde bildirilmiş olan diğer çalışmalar ile karşılaştırdığımızda, 21q delesyonu için rapor edilmiş olgularda CLDN14, SIM2, DYRK1A, KCNJ6, BRWD1 ve DSCAM genleri kapsayan delesyonların fenotipe etkisinin önemli olduğu bildirilmiştir. Hastamızda saptamış olduğumuz delesyon bölgesi de DSCAM genini kapsamaktaydı. Tüm hastalarda bu genlerin beyin gelişimindeki rolünü vurgulayan mikrosefali, epilepsi, beyin atrofi ve retromikrognati rapor edilmiştir (16). Bu güne kadar literatürde 21q delesyonu ile ilişkili rapor edilmiş olan olgular arasında hipotoninin de eşlik ettiği ilk olgu tarafımızca saptandı. 1 yaşında izole hipotoni şikâyeti olan erkek hastamızda kromozom 4q22.3-q25 bölgesinde, 12Mb büyüklüğünde delesyon saptadık (Tablo 2). Kromozom 4q delesyonu nadir görülen bir durumdur. Bununla birlikte, kafatası ve yüz (kraniyofasiyal) bölgesinin ayırt edici malformasyonları, doğumda mevcut olan kalbin yapısal malformasyonları (konjenital kalp kusurları), el ve ayak anormallikleri ve / veya diğer fiziksel anormallikler 4q delesyonunda bildirilmiştir. Ek olarak, bu olgularda genellikle hafif, orta veya şiddetli zihinsel gerilik, zihinsel ve fiziksel aktivitelerin koordinasyonunu gerektiren becerilerin kazanılmasındaki gecikmeler (psikomotor gerilik) bildirilmiştir. Her ne kadar 4q delesyonuna sahip olgularda doğum ağırlığı genellikle normal olsa da, etkilenen bebeklerin çoğunda doğum sonrasında büyüme geriliği bildirilmiştir. Ayrıca bazı bebek olgularda düşük kas tonusu (hipotoni) ve / veya beyinde kontrolsüz ani elektriksel aktivite atakları (nöbetler) rapor edilmiştir (17). Hastamızda ise literatürde 4q delesyonu ile ilişkili bildirilmiş olan fenotipik bulgulardan sadece hipotoni saptandı.

Angelman sendromu ön tanısı ile tarafımıza müracaat eden ve fizik muayenesinde ağırlıklı olarak hipotonisi olan 1 yaşındaki erkek hastamızda yapılan aCGH analizi sonucunda 15q11.2-q12.1 delesyonu saptadık. Hastanın anne ve babasına yapılan aCGH analizi sonu-

cunda annenin de 15q11.2-q12.1 delesyonuna sahip olduğunu saptadık (Tablo 2). Klinik bulguların uyumlu olduğu tespit edilmiştir. 4 yaşında büyüme gelişme geriliği olan hipotonik infant, kız hastamızda yapılan aCGH analizi sonucunda kromozom 1q21.3 bölgesinde, 194.114 kb büyüklüğünde duplikasyon saptadık (Tablo 2). Duplikasyon bölgesi ile ilişkili olarak literatürde; epilepsi, otizm, şizofreni, entelektüel yetersizlik, makro/mikrosefali, dismorfik bulgular, kalp defektleri, hipotoni, focal kortikal displazi ve nöbet bildirilmiştir (18).

Hastamızda bildirilen bulgulardan mikrosefali, entelektüel yetersizlik ve hipotoni mevcuttu. İzole hipotoni tanısı ile tarafımıza müracaat eden kız bebekte yapılan aCGH analizinde kromozom 11q14.1-q14.3 bölgesinde, 5906 kb büyüklüğünde delesyon saptadık (Tablo 2). Literatürde, kromozom 11'in uzun kolunun terminal delesyonları çok sayıda bildirilmiş olup, Jacobsen sendromu (OMIM 147791) ile ilişkilendirilmiştir. Aksine, kromozom 11'in uzun kolunun interstisyel delesyonları, geleneksel karyotip yapıldığında bant paternleri (11q14 ve 11q22) arasındaki benzerlik nedeniyle daha az yaygındır ve sıklıkla iyi haritalandırılmaz. Literatürde 11q14 delesyonu saptanan hastalarda lökodistrofi, tirozinaz negatif okülokutanöz albinizm, hafif / şiddetli gelişimsel gecikme, kısa boy / büyüme gecikmesi, migrognati ile veya migrognati olmadan yüksek damak veya yarı damak / dudak ve küçük dijital anomaliler bildirilmiştir (19). Diğer klinik özellikler arasında iskelet ve beyin anomalileri, kraniyal dismorfizmler (mikrosefali, trigonosefali), retinal disgenez / eksüdatif vitreoretinopati (EVR), genital anomaliler, böbrek anomalileri ve kalp defektleri rapor edilmiştir (20). Literatürde bildirilmiş olan bu bulgulara rağmen hastamızda uyumlu olarak sadece hipotoni ve hafif mikrosefali tespit edilmiştir.

Hipotoni ön tanısı olan 1 yaşında erkek hastamızda, yapılan aCGH analizi sonucunda kromozom 14q24.3-q32.33 bölgesinde, 29,001 kb büyüklüğünde duplikasyonu saptadık (Tablo 2). Literatürde bu olgularda, fenotipik bulguların çok özgün olmadığı, ancak bazı durumlarda çocukluk çağında kısa boy; gelişimsel gecikme; konuşma gecikmesi ve öğrenme güçlüklerinin olduğu rapor edilmiştir. Hastamızda da bu du-

ruma uyumlu olarak kısa boy ve gelişimsel gecikme hipotoniye eşlik ediyordu. Bazı durumlarda, ellerde tek bir avuç içi kıvrımı, kısa veya konik parmaklar dahil olmak üzere olağandışı özelliklerin olabileceği; 14q24-q32 duplikasyonu olan iki bebekte, bitişik parmaklarla örtüşen benzer uzun başparmak ve orta parmak desenine sahip oldukları bildirilmiştir. İki çocuk, genellikle ameliyatla düzeltme gerektiren ayağın aşağı ve içeri doğru baktığı talipes equinovarus pozisyonunda (clubfoot) doğmuştur. 14q23.3-q32.3 bölgesini kapsayan daha küçük duplikasyona sahip olgularda, fenotipik bulguların genellikle daha hafif ve daha az genel gelişimsel gecikme içerdiği bildirilmiştir (21).

Hipotoniye ek olarak büyüme ve gelişme geriliği olan yeni doğan dönemindeki hastamızda yapılan aCGH analizi sonucunda, kromozom 2q37-q37.3 bölgesinde, 6250 kb büyüklüğünde delesyon saptadık (Tablo 2). Delesyon bölgesi ile ortak kromozomal bölgeyi kapsayan bugüne kadar bildirilen olgularda; özellikle erken dönem bebeklikte düşük kas tonusu, hipotoni, beslenme zorlukları bildirilmiştir. Sonraki dönemlerde gelişme geriliği, düşük kas tonusu ve gevşek eklemler, yüz görünümü, eller ve ayaklarda karakteristik değişiklikler, öğrenme güçlükleri, yavaş yavaş çok fazla kilo alma eğilimi, bazılarında, zor davranış ve otizm benzeri bir bozukluğun bazı özellikleri, birkaçında nöbetler, egzama, astım ve sık göğüs ve kulak enfeksiyonları rapor edilmiştir (22).

Konuşma geriliği ve hipotoni ön tanısı ile tanımlanmış hastamıza müracaat eden 2 yaşındaki kız hastamızda, yapılan aCGH analizi sonucunda kromozom 1p31.1-p21.2 bölgesinde, 28 Mb büyüklüğünde duplikasyon saptadık (Tablo 2). Duplikasyon bölgesi ile ilişkili olarak literatürde bildirilmiş olan vakalarda zihinsel engel, şiddetli konuşma eksikliği, hafif dismorfik özellikler ve otizm spektrum bozukluğu unsurları ile hiperaktivite bildirilmiştir (23). Özellikle kromozom 1p31 bandına ait duplikasyonlarda düşük doğum ağırlığı, mikrosefali, yarık veya yüksek kemerli damak ve brakidaktili bildirilmiştir. Erkek hastaların tümünde 1p31 duplikasyon bölgesi için kriporşidizm rapor edilmiştir. 1p duplikasyonlarında, tanımlanmış olan yüz anomalileri kısa palpebral fissürler, geniş burun köprüsü, bul-

böz burun ucu, bilateral pitoz, vb. değişiklikleri içermektedir. Beşinci parmakların klinodaktili de bildirilmiş olan fenotip özellikleri arasında yer almaktadır. Şimdiye kadar, patella yokluğu benzersiz bir bulgu olarak bildirilmiştir (24). 2 yaşında izole hipotoni öyküsü olan kız hastamızda yapılan aCGH analizi sonucunda kromozom 15q23 bölgesinde 557 Kb büyüklüğünde duplikasyon saptadık (Tablo 2).

Literatürde bu bölge ile ilişkili tek bir olgu rapor edilmiştir. Olgu yenidoğan döneminde olup, daralmış toraks ve şiddetli pulmoner hipoplazi ile ilişkili omfalosel, kardiyak herniasyon ile diyafragma defekti, lomber omurga angulasyonu, bağırsak malrotasyonu ve kısa, iki damarlı göbek kordonu bildirilmiştir (25). DGV, DECIPHER ve ClinVar veri tabanlarında benzer kazançlar tanımlanmamış olsa da, eşzamanlı diğer anomalileri olan bebeklerde bu bölgeyle çakışan daha büyük kopyalar tespit edilmiştir. 1 yaşında izole hipotoni şikâyeti ile tarafımıza müracaat eden kız hastamızda yapılan aCGH analizi sonucunda, kromozom 1p31.3 bölgesinde, 3352 Kb büyüklüğünde delesyona ek olarak kromozom 15q13.22-q13.3 bölgesinde 1816 Kb büyüklüğünde delesyon saptadık (Tablo 2). Delesyon bölgeleri ayrı olarak değerlendirildiğinde, kromozom 15q13.22-q13.3 bölgesi delesyona sahip olan hastalar, hafif - orta derecede zihinsel gerilik veya öğrenme güçlüğüne sahip olabilir veya bilişsel eksiklikleri olmayabilir. Bazı hastalarda epilepsi vardır. Delesyon bölgesine ait çeşitli dismorfik özellikler tanımlanmış olmakla birlikte tutarlı veya tanınabilir bir fenotip yoktur (26). Bu bölgenin homozigot delesyonuna sahip olan hastalarda, epileptik ensefalopati, hipotoni ve zayıf büyüme ile ciddi nörolojik gelişimsel problemler bildirilmiştir. Miller ve ark. (2009)'ları, birbiri ile bağlantısız 5 hastada, aCGH analizi ile tanımlanan, büyüklükleri 1,50 ile 1,93 Mb arasında değişen 15q13.2-q13.3 delesyonu bildirmişlerdir (27). Hastaların tamamında ince dismorfik özellikler, bozulmuş dil becerileri ve gelişimsel gecikme rapor edilmiştir. Bir hastada zihinsel yetmezlik ve 4'ünde ortalamanın altında ortalama zekâ, bunlardan ikisinde de önemli öğrenme güçlüğü saptanmıştır. Hastalarda sıklıkla disartikülasyonlu oromotor dispraksi, bazılarında hafif motor gecikme bildirilmiştir. Çoğu hasta, otizm spektrum bozukluğu veya otistik

özelliklerin yanı sıra; dikkat, hiperaktivite, ruh hali düzenlemesi ve dürtüsel davranışlarla ilgili zorluklara sahipti. Miller ve ark. (2009)'larının çalışmasında hastalardan ikisinin 15q13.2-q13.3 mikrodelesyonunu öğrenme güçlüğü çeken annelerinden kalıtılmış oldukları bildirilmiştir. Literatürde 1p31.3 delesyonu, obezite, çoklu psikiyatrik tanıları içeren davranışsal problemler, hafif zihinsel bozukluk, yüz dismorfizmi fenotipleri ile ilişkilendirilmiştir. Bu bölgede özellikle, LEPR ve JAK1 genlerini kapsamayan, ancak NFIA genini kapsayan delesyonlar tipik olarak, korpus kallozum ve ventrikülomegali ve kraniofasial anomaliler, metopik sinostoz, idrar yolu anormallikleri, hipotoni dahil olmak üzere yapısal beyin anormallikleri ve gelişimsel gecikmeler ile ilişkilendirilmiştir (28).

Yenidoğan ve infantil dönemde hipotoni nedenleri arasında yer alan tablolar, genetik sendromlar, kas hastalıkları, kranial malformasyonlar, metabolik hastalıklar özellikle peroksizomal ve mitokondriyal hastalıklardır. Bu grup hastalıklar arasında ayırıcı tanısı yapabilmek için EMG, Kranial MR ve kas biopsisi gibi invazif testler uygulanır.

Özellikle minör konjenital bulguları ya da dismorfik bulgular hipotoniye eşlik ediyorsa bu olgularda kromozomal bir kopya sayısı değişimi olma ihtimali artar. Bu nedenle hasta değerlendirilmesinde bu özellikler dikkate alınmalıdır.

Sonuç olarak, yenidoğan ve infantil dönemde ciddi hipotoni varlığında hastanın genetik açıdan değerlendirilmesi, sebebi bilinmeyen hipotoninin nedenini oluşturan pek çok hastalığın tanısı için yapılacak gereksiz invazif testlerin yükünden hastayı kurtarabilir. Erken tanı, ayrıca, hastalığa özgü ortaya çıkabilecek problemlerden korunma ve erken tedavisi açısından da bir o kadar önemlidir. Hastalığın erken dönemde tanısını koymak, hastanın rehabilitasyonuna daha erken başlama imkânı sağlayacağından önem arz etmektedir.

KAYNAKLAR

1. Lisi EC, Cohn RD. Genetic evaluation of the pediatric patient with hypotonia: perspective from a hypotonia specialty clinic and review of the literature. *Dev Med Child Neurol* 2011;53(7):586-99.

2. Tansuğ N. Hipotonik infant. *Türkiye Klinikleri J Pediatr – Special Topics* 2004;2(7):763-772.
3. Gowda, V, Parr, J, Jayawant, S. Evaluation of the floppy infant. *Pediatr Child Health* 2008; 18:17–21.
4. Aydın K. Hipotonik yenidoğanın değerlendirilmesi. *Sendrom Dergisi: Yenidoğan Özel Sayısı* 2007; 19 (11): 139-142.
5. Karaali Savrun F, Uzun N, Kızıltan M. Hipotonik bebeklerin elektrofizyolojik değerlendirilmesi. *Yeni Symposium* 2001; 39 (2): 70-73.
6. Wang Y, Peng W, Guo HY, et al. Next-generation sequencing-based molecular diagnosis of neonatal hypotonia in Chinese Population. *Sci Rep* 2016; 6:288-290.
7. Koolen DA, Vissers LE, Pfundt R, et al. A new chromosome 17q21.31 microdeletion syndrome associated with a common inversion polymorphism. *Nat Genet* 2006;38(9):999-1001.
8. Phelan, M.C. Deletion 22q13.3 syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2008;3, 14.
9. Lu XY, Phung MT, Shaw CA, et al. Genomic imbalances in neonates with birth defects: high detection rates by using chromosomal microarray analysis. *Pediatrics* 2008;122(6):1310-1318.
10. Preka E, Paoloni-Giacobino A, Sloan-Béna F et al. Atypical Hypotonia-Cystinuria a New Case: Genotype-Phenotype, Description. *J Genet Disor Genet Rep* 2018; 7:3.
11. Lister Hill National Center for Biomedical Communications U.S. National Library of Medicine Published: May 26, 2020, <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/22q133-deletion-syndrome>.
12. Phelan K, McDermid HE. The 22q13.3 Deletion Syndrome (Phelan-McDermid Syndrome). *Mol Syndromol* 2012;2(3-5):186-201.
13. Krgovic D, Blatnik A, Burmas A, Zagorac A, Kokalj Vokac N. A coalescence of two syndromes in a girl with terminal deletion and inverted duplication of chromosome 5. *BMC Med Genet* 2014; 15:21.
14. Velagaleti GV, Morgan DL, Tonk VS. Trisomy 5p. A case report and review. *Ann Genet* 2000;43(3-4):143-145.
15. Roberson ED, Wohler ES, Hoover-Fong JE, et al. Genomic analysis of partial 21q monosomies with variable phenotypes. *Eur J Hum Genet* 2011;19(2):235-238.
16. Hussein IR, Bassiouni R, Chaudhary A, Malki A, Alqah-tani M. Case Report: Interstitial Deletion 21q22.13-Q22.3 in a Male Patient with Developmental Delay, Holoprosencephaly, Dismorphic Features, and Multiple Congenital Anomalies. *Journal of Molecular Biomarkers & Diagnosis* 6 (2015): 1-7.
17. National Organization for Rare Disorders (NORD) 2009. <https://rarediseases.org/rare-diseases/chromosome-4-monosomy-distal-4q/>

18. Milone R, Valetto A, Battini R, et al. Focal cortical dysplasia, microcephaly and epilepsy in a boy with 1q21.1-q21.3 duplication. *Eur J Med Genet* 2016;59(5):278-282.

19. Goizet C, Coupry I, Rooryck C, et al. Molecular characterization of an 11q14.3 microdeletion associated with leukodystrophy. *Eur J Hum Genet* 2004;12(3):245-250.

20. Papoulidis I, Paspaliaris V, Siomou E, et al. Interstitial deletion at 11q14.2-11q22.1 may cause severe learning difficulties, mental retardation and mild heart defects in 13-year old male. *Mol Cytogenet* 2015; 8:71.

21. Understanding Chromosome Disorders. Rare Chromosome Disorder Support Group, 2007. <https://www.rarechromo.org/media/information/Chromosome%2014/14q%20distal%20duplications%20FTNW.pdf>
Erişim: 13.02.2020

22. Lister Hill National Center for Biomedical Communications U.S. National Library of Medicine 2020. <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/2q37-deletion-syndrome>
Erişim: 21.02.2020

23. Brecevic L, Rincic M, Krsnik Z, et al. Association of new deletion/duplication region at chromosome 1p21 with intellectual disability, severe speech deficit and autism spectrum disorder-like behavior: an all-in approach to solving the DPYD enigma. *Transl Neurosci* 2015;6(1):59-86.

24. Belengeanu, V, Gug C, Belengeanu A. Partial duplication (1)(p22.1p31.1) report on a boy with mental retardation, abnormal genitalia and absent patellae. *TMJ* 2005;55:3.

25. Zhou HF, O'Connor CJ, Gangahar C, Dehner LP. 15q23 Gain in a Neonate with a Giant Omphalocele and Multiple Co-Occurring Anomalies. *Case Rep Pediatr* 2018; 2018:8702568.

26. Van Bon BW, Mefford HC, Menten B, et al. Further delineation of the 15q13 microdeletion and duplication syndromes: a clinical spectrum varying from non-pathogenic to a severe outcome. *J Med Genet* 2009;46(8):511-523.

27. Miller DT, Shen Y, Weiss LA, et al. Microdeletion/duplication at 15q13.2q13.3 among individuals with features of autism and other neuropsychiatric disorders. *J Med Genet* 2009;46(4):242-248.

28. Petti M, Samanich J, Pan Q, et al. Molecular characterization of an interstitial deletion of 1p31.3 in a patient with obesity and psychiatric illness and a review of the literature. *Am J Med Genet A* 2011;155A (4):825-832.

ÇÖLYAK HASTALIĞI OLAN ÇOCUKLARDA DEPRESYON VE SOSYAL ANKSİYETENİN DEĞERLENDİRİLMESİ

THE EVALUATION OF DEPRESSION AND SOCIAL ANXIETY AMONG CHILDREN WITH CELIAC DISEASE

Ayşegül BÜKÜLMEZ¹, Ayşe TOLUNAY OFLU¹, Erdem İÇİĞEN², Lütfi MOLON³, Tuğba GÜR SOY KOCA⁴

¹Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı
²Ereğili Anadolu Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği
³Gerede Devlet Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği
⁴Isparta Şehir Hastanesi, Çocuk Gastroloji Kliniği

ÖZ

AMAÇ: Çölyak hastalığı (ÇH) olan erişkin hastalarda depresyon ve anksiyete düzeyi araştırılmış ve çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Öte yandan çocuk hastalarda ÇH ile depresyon ve anksiyete birlikteliği ile ilgili sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmanın amacı ÇH olan çocuklarda depresyon ve sosyal anksiyeteye eğilimin varlığını araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Bu çalışmaya en az bir yıldır glutensiz diyet alan 8 - 14 yaş grubundaki hastalar ile aynı yaş grubundaki sağlıklı kontroller dahil edilmiştir. Tüm katılımcılara Çocuklar için Depresyon Ölçeği (ÇİDÖ) = CDI ve Sosyal Anksiyete Ölçeği (ÇSAÖ-Y) = SASC-R uygulandı. Bu çalışmaya 45 çölyak hastalığı olan çocuk ve 45 sağlıklı çocuk dahil edildi.

BULGULAR: Çalışma grubunun yaş ortalaması 11.6±2,4 yıl idi ve %76'sı kızdı. Kontrol grubunun yaş ortalaması 12,0±2,1 yıl idi ve %62'si kızdı. ÇH olan çocuklarla sağlıklı kontroller arasında hem CDI hem SASC-R de skoru açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Diyet uyumu iyi olan hastaların anksiyete düzeylerinin daha yüksek olduğu saptandı.

SONUÇ: Bu çalışma göstermiştir ki daha önce yapılan çalışmalara benzer şekilde ÇH olan çocuklarda depresyon ve sosyal anksiyete sıklığı sağlıklı çocuklardan farklı değildir.

ANAHTAR KELİMELE: Çölyak Hastalığı, Depresyon, Sosyal Anksiyete

ABSTRACT

OBJECTIVE: Depression and anxiety levels adult patients with celiac disease (CD) have been investigated and conflicting results have been reported. However, there are limited studies on the association of CD with depression and anxiety in pediatric patients. The aim of this study was to investigate the presence of a tendency toward depression and social anxiety in children with CD.

MATERIAL AND METHODS: Patients aged between 8-14 years old and who had a gluten-free diet for at least one year and healthy controls within the same age group were included in this study. All participants were administered the Children Depression Inventory (CDI) and Social Anxiety Scale-Revised (SASC-R). 45 children with celiac disease and 45 healthy children were included in this study.

RESULTS: The mean age of the experimental group was 11.6 ± 2.4 years old and 76% were female. The mean age of the control group was 12,0±2.1 years old and 62% were female. No significant differences were found between children with CD and healthy controls in terms of CDI and SASC-R scores. Anxiety levels of the patients whose adherence to the diet was good were found to be higher.

CONCLUSIONS: This study showed that the incidences of depression and social anxiety were not different from healthy children as similar to previous studies in children with CD.

KEYWORDS: Celiac disease, Depression, Social Anxiety

Geliş Tarihi / Received: 03.07.2020

Kabul Tarihi / Accepted: 09.09.2020

Yazışma Adresi / Correspondence: Prof.Dr.Ayşegül BÜKÜLMEZ

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı

E-mail: aysegulbukulmez@yahoo.com

Orcid No (Sırasıyla): 0000-0002-6013-5172, 0000-0002-5389-2220, 0000-0002-4822-6143, 0000-0002-5391-1161

INTRODUCTION

Celiac disease is an autoimmune enteropathy that occurs following exposure to environmental factors such as gluten in diet among individuals with a genetic predisposition. Celiac disease has a clinical picture including gastrointestinal and extraintestinal symptoms. Pathogenesis of celiac disease is associated with immune dysregulation and may be accompanied by extraintestinal system symptoms associated with neurological and psychiatric disorders. Depression, disturbance in cognitive functions, attention deficit disorders, anxiety, sleeping problems, and a decrease in quality of life may be observed in individuals with celiac disease. It is known that post-treatment symptoms are regressed in celiac patients with a diagnosis of apathy, irritability, and schizophrenia especially before initiating a gluten-free diet.

It is estimated that increased proinflammatory cytokine levels may affect mental and emotional functions. On the other hand, psychological symptoms are thought to be associated with nutritional malabsorption and the difficulties caused by the presence of a lifelong gluten-free diet as the only treatment option (1 - 3). The relationship between celiac disease and psychiatric disorders such as anxiety and depression has been generally known for a long time.

The co-occurrence of depression and anxiety with celiac disease has been mostly investigated in adult patients, and conflicting results have been reported. In the literature, there are limited number of studies on depression and anxiety among children (4). The aim of this study was to investigate the presence and incidence of depression and social anxiety among children with celiac disease and its relationship with sociodemographic and clinical characteristics.

MATERIAL AND METHODS

Our study was carried out at Pediatric Health and Diseases Clinic of Afyon Kocatepe University Faculty of Medicine and Pediatric Gastroenterology Clinic of Isparta Urban Hospital between 03.06.2017 - 03.11.2017. This study was designed as a case-control study. In the study by Jafari et al. (2017), the Children Depression Inventory (CDI) was applied to both children

with celiac disease and healthy children. In the study, mean scores from Children Depression Inventory were found to be $13,4 \pm 7,95$ for children with celiac disease, and $9,6 \pm 4,6$ for healthy children (5). Based on this value, the effect size of our study was calculated to be 0.58. The sample size was found to be a total of 74 individuals including 37 in each group with an error rate of 5% and a power of 80% by using the G Power 3.1.9.2 program. 45 children with celiac disease who were aged between and 8 - 14 years old and had received a gluten-free diet at least for one year and 45 healthy children of the same age group were included in this study. The diagnosis of celiac disease was made according to the criteria of European Society for Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition.

ETHICAL COMMITTEE

Ethics approval to carry out the study was provided by Clinical Research Ethics Committee of Afyon Kocatepe University (No:02.06.2017/217-6)

DATA COLLECTION

The aim of the study was told to the parents and they were asked to complete the sociodemographic data form after giving consent. All participants were applied "Children Depression Inventory (CDI)" and "Social Anxiety Scale for Children-Revised (SASC-R).

Children Depression Inventory (CDI)

This inventory was developed by Kovacs in 1980 in order to determine the severity of depression among children and adolescents (6).

CDI is a self-rating scale and it is completed by reading it to the children or it can be read and completed directly by the children. There are 27 items in the inventory and each item has three different options. Sentence sets in the options include statements regarding the symptoms of childhood depression. Children are asked to mark the most appropriate option for their last two weeks.

While Children Depression Inventory is evaluated, each item is given 0, 1, or 2 points according to the severity of the symptom. Maximum score can be 54. The items of B, E, G, H, I, J, L, K,

O, P, S, U, and V are reverse scored. Total score increases as the severity of depression increases. Validity and reliability of Turkish version of the scale were performed by Oy (7).

Social Anxiety Scale for Children-Revised (SASC-R)

This scale was developed by La Greca et al. in 1988 (8). The scale, that had 10 questions, was reviewed in 1993; and had its latest version including 18 questions (9). While answers were chosen among three options; final version had a Likert-type scoring scale, and only one of the options including "0=never, 1=rarely, 2=sometimes, 3=often, 4=always" is chosen for each question. The scores that can be obtained from the scale is are between 18-90. Basically, SASC-R questions the cognitive aspect of social anxiety; and the scale has three components: Fear of Negative Evaluation, Social Avoidance, and Distress in General and Social Avoidance Specific to New Situations or Unfamiliar Fears. Validity and reliability study of SASC-R for Turkey was carried out by Demir et al. (10).

STATISTICAL ANALYSIS

Descriptive statistics for the whole sample were analyzed by including frequency for categorical variables, mean and standard deviation, or median with minimum and maximum for continuous variables. Chi-square test and Fisher's exact test were used to compare the percent distributions of categorical data between groups. In order to compare the mean values between the groups, the distribution of data was evaluated by the Shapiro Wilk test. In the independent groups; T-test was used for comparison when the distribution of data was normal. Mann-Whitney U test, Kruskal Wallis test, and Spearman's correlation analysis were used to compare data which were not normally distributed. Statistical analysis was performed by using Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 22.0 package program. Values of $P < 0.05$ were considered as statistically significant.

RESULTS

This study was carried out to investigate the presence of tendency for social anxiety and depression among the children with CD and included 45 children with CD between 8 - 14 years old and 45 healthy children of the same age group. Celiac patients and the control group were compared for age, sex, weight, height,

body mass index, the number of family members and income of the family. No significant differences were found between groups in terms of these characteristics. 45 children with CD between 8 - 14 years old and 45 healthy children of the same age group were included in this study. Sociodemographic and clinical characteristics of patient and control groups were given in the **Table 1**.

Table 1: Sociodemographic and clinic characteristics of the study and the control groups.

	Study Group (n=45)	Control Group (n=45)	p
Age (years; mean \pm SD*)	11.6 \pm 2.4	12.0 \pm 2.1	$p=0.464$
Gender (Female/male)	34/11 (76%/24%)	28/17 (62%/38%)	$P=0.172$
Height (cm; mean \pm SD)	141.0 \pm 19.1	153.7 \pm 17.3	$p=0.003^a$
Weight (kg; mean \pm SD)	36.5 \pm 13.9	46.2 \pm 15.48	$p=0.003^a$
BMI (kg/m ² ; mean \pm SD)	17.4 \pm 3.4	18.9 \pm 3.8	$p=0.044^a$
Residence, n (%)			$p=0.088$
City center	24 (53.3%)	15 (33.3%)	
District / Village	21 (46.7%)	30 (66.7%)	
Household member (n, %)			$P=0.202$
≤ 4	29 (64.4%)	22 (58.9%)	
> 5	16 (35.6%)	23 (51.1%)	
Maternal education level (n, %)			$p=0.106$
Elementary school	16 (35.6%)	19 (42.2%)	
Middle school	16 (35.6%)	21 (46.7%)	
High school	13 (28.8%)	5 (11.1%)	
Family income (n, %)			$p=0.320$
Low	27 (60.0%)	31 (68.9%)	
Medium/High	18 (40.0%)	14 (31.1%)	

*Standard Deviation
^a $p < 0.05$

Mean age of the experimental group was 11.6 ± 2.4 years old; and 76% were females. Mean age of the control group was 12.0 ± 2.1 years old; and 62% were females. No statistically significant differences were found between both groups in terms of age, sex, place of residency, income level, education level of the mother, and number of family members. Mean values of height (141 ± 19.1), weight (36.5 ± 13.9) and body mass index (BMI) (17.4 ± 3.4) were found to be significantly lower in the experimental group ($p=0.003$, $p=0.003$ and $p=0.036$, respectively). When celiac patients were evaluated for their follow-up times, they were less than 2 years for 20 (44.4%), 2 - 5 years for 19 (42.2%), and more than 5 years for 6 (13.4%) patients. When their adherence to the celiac diet was examined, it was seen that adherence to the diet was good in 40 (89%) and bad in 5 (11%) patients. CDI and SASC-R scores of patient and control groups were given in the **Table 2**.

Table 2: CDI and SASC-R scores for the study and control group.

	Study Group (n=45)	Control Group (n=45)	p
	Median (min-max)	Median (min-max)	
CDI	11.0 (3.0-32.0)	15.0 (2.0-31.0)	0.186
SASC-R	34.0 (18.0-64.0)	41.0 (21.0-63.0)	0.096

CDI: Children Depression Inventory; SASC-R: Social Anxiety Scale for Children

The Median value of CDI score was 11.0 (Min-Max: 3.0-32.0) in the patient group and 15.0 (Min-Max: 2.0-31.0) in the control group. There was no statistically significant difference between both groups in terms of CDI scores. The Median value of SASC-R score was 34.0 (Min-Max: 18.0-64.0) in celiac patient group and 41.0 (Min-Max: 21.0-63.0) in control group. No statistically significant difference was found between both groups in terms of SASC-R scores. When results were examined in terms of sex, median value of CDI scores of celiac patients were found to be 11.0 in females and 13.0 in males; and the median value of SASC-R score was 34.5 in females and 33.5 in males. There was no statistically significant difference between sexes in terms of these scores. In addition, no statistically significant differences were found between CDI and SASC-R scores in terms of clinical characteristics of celiac patients such as age at diagnosis and duration of disease (<2 years, 2 - 5 years, >5 years). When CDI scores and adherence to celiac diet were compared, it was found that median values of the ones showing good adherence were lower than the ones who showed bad adherence (10.0 and 16.0, respectively). This difference was not statistically significant. When adherence to celiac diet and SASC-R scores were compared, median scores of the patients who showed good adherence (35.0) were found to be significantly higher than the ones who showed bad adherence (28.0). The CDI and SASC-R scale scores associated with socio-demographic information are given in the **Table 3**.

Table 3: Relations of sociodemographic-clinical variables with CDI and SASC-R scores in study group

Gender	CDI*	SASC-R *
Female (n=34)	11.0	34.5
Male (n=11)	13.0	33.0
<i>p</i>	0.667	0.687
Adherence to gluten-free diet**		
Good adherence (n=40)	10.0	35.0
Poor adherence (n=5)	16.0	28.0
<i>p</i>	0.388	0.042*
Duration of illness		
<2 years (n=21)	10.0	46.0
2-5 year (n=19)	14.0	33.0
>5 years (n=5)	22.0	42.0
<i>p</i>	0.186	0.359
Age at first diagnosis***		
<i>r</i>	0.179	-0.004
<i>p</i>	0.244	0.979

R: Social Anxiety Scale for Children

*Median

**Good adherence to diet: patients with a serum endomysium antibody (EMA) level <20 RU/mL.

***Spearman's correlation analysis.

*p < 0.05

DISCUSSION

In our study, no significant difference was observed in depression inventory scores of children with celiac disease and healthy children in

the control group. Our results are supported by the results of Fidan et al. that reported similar depression and anxiety levels between the children and adolescents with celiac disease and control group; by Esenyel et al. that indicated no change in depression scores before the gluten-free diet, and by Simsek et al. that reported no difference between celiac patients and healthy controls in terms of depression scores (11 - 13). In the study by Ruggieri et al. which was performed with 835 celiac patients, it was indicated that neurological and psychiatric problems were common in the celiac group, but the difference was not statistically significant (14).

However, in the study by Mazzone et al. anxiety and depression scores were found to be higher among children and adolescents with celiac disease compared to the control group including healthy children (15). Pynnonen et al. reported that the major depression rate was increased among adolescents with CD (16). This situation reminded that external factors belonging to chosen sample in the studies such as social and familial characteristics might be different. Pynnonen et al. reported in their study that depressive symptoms were present in adolescents who had untreatable celiac disease (17).

This situation was associated with serotonergic dysfunction due to a lack of tryptophan. At the end of the study, it was reported that depressive symptoms might regress by gluten-free diet treatment. In the study by Simsek et al., it was concluded that adherence to diet reduced the incidence of depression (13).

Lack of a difference between groups in terms of anxiety and depression scale scores might be due to good dietary adherence (89%) of the children with celiac disease in the experimental group. Besides, no significant relationship was found between depression inventory scores and dietary adherence in our study.

Pathogenesis of the relationship between celiac disease and emotional and behavioral disorders is not certainly known yet. However, deficiencies of nutrients such as B6 and B12 vitamins, folic acid and tryptophan that develop secondary to, malabsorption concomitant autoimmune diseases such as thyroiditis and diabetes mellitus, problems in the adherence to diet and

nutritional deficiencies led by strict gluten-free diet are considered as possible etiologies of psychiatric diseases. It was reported that tryptophan and other monoamine precursors in the plasma and serotonin, dopamine and noradrenaline metabolites in the cerebrospinal fluid were at a low level in celiac patients who were have not initiated a gluten-free treatment. Meeting with a gluten-free diet, radical changes in eating habits and lifestyle and adoption of the disease may cause emotional problems among children and especially adolescents (4). Although there are many studies on the co-occurrence of celiac disease and anxiety in the literature, they present different results (18). In their study with 1641 patients with gastrointestinal system disorders, Addolorato et al. showed that the incidence of depression increased in the group with celiac disease, but the incidence of anxiety did not (19). There are many studies showing that the anxiety levels of the patients decreased after initiating a gluten-free diet (19 - 23).

In a study examining women with celiac disease, it was determined that the population having a gluten-free diet was at more risk for anxiety compared to healthy controls (22). In their large-scale cohort study, Ludvigsson et al. reported that anxiety and depression were more incidents among the patients with the mucosal improvement compared to the ones with ongoing villous atrophy (23). In the study by Jafari et al, children with a celiac disease and healthy children were evaluated for anxiety and depression (5). Celiac disease was indicated to increase depression and anxiety levels. In the study by Mazzone et al. anxiety and depression levels among children with celiac diagnosis, who had dietary adherence, were found to be higher than the healthy control group (15). In our study, no significant difference was found between experimental and control groups in terms of anxiety levels. When the relationship between dietary adherence and anxiety was examined, we found that anxiety levels of the patients, whose adherence to the diet was good, were significantly higher. This outcome supports the results of the studies showing high anxiety levels in celiac patients. This result means that children, whose adherences to diet are good, experience more anxiety.

There are some limitations in our study. This is a cross-sectional study. Therefore, our results reflect the instant depression and anxiety levels of the patients. Besides, it only represents the findings of the patients who are living in the region where the study was carried out.

CONCLUSION

With this study, we determined that depression and anxiety levels of children with celiac disease were not different from healthy children. We also found that adherence to diet did not have an effect on depression, but increased anxiety.

It is necessary to elucidate the relationship between adherence to diet and anxiety in future studies.

ACKNOWLEDGMENT

Thank child psychiatrist Dr. Yunus Emre Avşar for participating in this study.

REFERENCES

1. Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, et al. ACG Clinical Guidelines: Diagnosis and Management of Celiac Disease. *American Journal of Gastroenterology* 2013;108(5):656.
2. Smith LB, Lynch KF, Kurppa K, et al. Psychological Manifestations of Celiac Disease Autoimmunity in Young Children. *Pediatrics* 2017;139(3):e20162848.
3. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease: *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2012;54(1):136–160.
4. Campagna G, Pesce M, Tatangelo R, et al. The progression of coeliac disease: its neurological and psychiatric implications. *Nutr Res Rev* 2017;30(1):25–35.
5. Jafari SMA, Talebi S, Mostafavi N, et al. Quality Of Life in Children with Celiac Disease: A Cross-sectional Study. *International Journal of Pediatrics* 2017; 5(7):5339-5349.
6. Kovacs M. Rating scales to assess depression in school-aged children. *Acta Paedopsychiatr* 1981;46(5–6):305–315.
7. Oy B. Çocukluk depresyonu derecelendirme ölçeği: Sağlıklı ve çocuk ruh sağlığı kliniğine başvuran çocuklarda uygulanması. *Türk Psikiyatri Derg* 1991;2(2):137-140.
8. Greca AML, Dandes SK, Wick P, et al. Development of the Social Anxiety Scale for Children: Reliability and Concurrent Validity. *Journal of Clinical Child Psychology* 1988;17(1):84–91.

- 9.** Greca AML, Stone WL. Social Anxiety Scale for Children-Revised: Factor Structure and Concurrent Validity. *Journal of Clinical Child Psychology* 1993;22(1):17–27.
- 10.** Demir T, Eralp-Demir D, Türksoy N, et al. Çocuklar İçin Sosyal Anksiyete Ölçeğinin geçerlilik ve güvenilirliği. *Düşünen Adam* 2000; 13(1):42–48.
- 11.** Fidan T, Ertekin V, Karabağ K. Depression-anxiety levels and the quality of life among children and adolescents with coeliac disease. *Dusunen Adam* 2013;26(3):232–238.
- 12.** Esenyel S, Unal F, Vural P. Depression and anxiety in child and adolescents with follow-up celiac disease and in their families. *Turk J Gastroenterol* 2014;25(4):381–385.
- 13.** Simsek S, Baysoy G, Gencoglan S, et al. Effects of Gluten-Free Diet on Quality of Life and Depression in Children With Celiac Disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2015;61(3):303.
- 14.** Ruggieri M, Incorpora G, Polizzi A, et al. Prevalence of Neurologic and Psychiatric Manifestations in Children with Gluten Sensitivity. *The Journal of Pediatrics* 2008;152(2):244–249.
- 15.** Mazzone L, Reale L, Spina M, et al. Compliant gluten-free children with celiac disease: an evaluation of psychological distress. *BMC Pediatr* 2011;11(1):46.
- 16.** Pynnönen PA, Isometsä ET, Aronen ET, et al. Mental disorders in adolescents with celiac disease. *Psychosomatics* 2004;45(4):325–335.
- 17.** Pynnönen PA, Isometsä ET, Verkasalo MA, et al. Gluten-free diet may alleviate depressive and behavioural symptoms in adolescents with coeliac disease: a prospective follow-up case-series study. *BMC Psychiatry* 2005;5(1):14.
- 18.** Smith DF, Gerdes LU. Meta-analysis on anxiety and depression in adult celiac disease. *Acta Psychiatr Scand* 2012;125(3):189–193.
- 19.** Addolorato G, Mirijello A, D'Angelo C, et al. State and trait anxiety and depression in patients affected by gastrointestinal diseases: psychometric evaluation of 1641 patients referred to an internal medicine outpatient setting. *Int J Clin Pract* 2008;62(7):1063–1069.
- 20.** Ciacci C, Iovino P, Amoroso D, et al. Grown-up coeliac children: the effects of only a few years on a gluten-free diet in childhood. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21(4):421–429.
- 21.** Ciacci C, Iavarone A, Mazzacca G, et al. Depressive symptoms in adult coeliac disease. *Scand J Gastroenterol* 1998;33(3):247–250.
- 22.** Häuser W, Janke K-H, Klump B, et al. Anxiety and depression in adult patients with celiac disease on a gluten-free diet. *World J Gastroenterol* 2010;16(22):2780–2787.
- 23.** Ludvigsson JF, Lebowitz B, Chen Q, et al. Anxiety after coeliac disease diagnosis predicts mucosal healing: a population-based study. *Aliment Pharmacol Ther* 2018;48(10):1091–1098.

PANKREAS YAĞLANMASININ VÜCUT ADİPOZ DOKU DAĞILIMI İLE İLİŞKİSİNİN BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİDE KANTİTATİF YÖNTEMLERLE DEĞERLENDİRİLMESİ

EVALUATION OF THE RELATIONSHIP BETWEEN PANCREATIC STEATOSIS AND BODY ADIPOSIS
TISSUE DISTRIBUTION IN COMPUTERIZED TOMOGRAPHY BY QUANTITATIVE METHODS

Furkan KAYA¹, Ahmet Oğuzhan TÜRKER², Ayberk BERAL²,
Nihan TEZCAN², Ahmet PENBE², Kadir BOZOK², İsmail AKYÜREK²

¹Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Ana Bilim Dalı
²Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dönem 3 Öğrencisi

ÖZ

AMAÇ: Pankreas yağlanması, yağ hücrelerinin pankreas dokusuna infiltrasyonu ile oluşan histopatolojik bir durumdur. Bu çalışmada pankreas yağlanmasının bilgisayarlı tomografide kantitatif yöntemlerle subkutan ve visseral yağlı doku miktarı, bel çevresi, yaş, cinsiyet ve karaciğer yağlanması ile arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM: Üriner sistem taşı veya travma nedeniyle kontrastsız bilgisayarlı tomografi (BT) çekirmiş hastalar retrospektif olarak tarandı. Bilinen pankreas hastalığı olanlar ile diabetes mellitus öyküsü olanlar çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmaya toplam 287 yetişkin olgu dahil edildi. İş istasyonundan pankreas, karaciğer ve dalağın Hounsfield Ünite (HU) cinsinden ortalama dansiteleri hesaplandı. Tüm hastaların visseral ve subkutan yağ dokusu miktarı lomber 3 ve 4 vertebra (L3/4) orta düzeyinden tek kesitte bir yazılım programı olan Aquarius, Toshiba Medical systems ile cm² cinsinden, aynı seviyeden bel çevresi uzunluğu mm olarak ölçüm yapılarak değerlendirildi. Yağlı pankreası olan ve olmayan olgularda bulgular uygun istatistik yöntemlerle korelasyonları değerlendirildi.

BULGULAR: Çalışmaya dahil edilen olguların %70'inde pankreas yağlanması tespit edildi. Pankreas yağlanması olan ve olmayan olgular karşılaştırıldığında subkutan yağlı doku miktarı ve cinsiyetle arasında anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla p=0,681 ve p= 0,070). Pankreas yağlanması olanlarda total ve visseral yağlı doku miktarı belirgin fazla olarak izlendi. Karaciğer yağlanması toplam 40 olguda izlenmiş olup pankreas yağlanması olan olguların %16,4'ünde KC yağlanması vardı. Pankreas ve karaciğer yağlanması arasında anlamlı ilişki saptanmadı (p=0,064).

SONUÇ: Pankreas yağlanması olanlarda ortalama dansite en güçlü negatif korelasyonu visseral yağlı doku miktarı ile göstermiştir. Ortalama visseral yağlı doku miktarı pankreas yağlanması olanlarda anlamlı derece yüksek izlenmiştir. Çalışmamızın sonuçları pankreas yağlanmasının en çok visseral yağlı doku artışı ile ilişkili olabileceğini göstermektedir. Bu nedenle bilgisayarlı tomografide basit kantitatif yöntemlerle bel çevresi ve visseral yağ doku miktarı artmış ileri yaş olgularda pankreas yağlanması açısından değerlendirilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

ANAHTAR KELİMELER: Bilgisayarlı Tomografi, Pankreas, Visseral, Subkutan Yağlı Doku

ABSTRACT

OBJECTIVE: Pancreatic steatosis is a condition caused by histopathological infiltration of fat cells in the pancreatic tissue. In this study, we evaluated the relationship between pancreatic steatosis and the amount of subcutaneous adipose tissue, visceral tissue quantity, waist circumference, age, sex, and fatty liver values with quantitative computed tomography.

MATERIAL AND METHODS: In this study, images of the patient who underwent unenhanced computed tomography (CT) for urinary stones or trauma were retrospectively analyzed. Patients with known pancreatic disease and a history of diabetes mellitus were not included. A total of 287 adult cases were included in the study. The average densities of the pancreas, liver, and spleen in Hounsfield Units (HU) were calculated from the workstation. Visceral and subcutaneous adipose tissue in cm² and waist circumference in mm were measured in all patients using Aquarius, Toshiba Medical system software from a single section passing through the mid-level of the lumbar 3 and 4 (L3/4) vertebrae. Correlations of the findings were evaluated using appropriate statistical methods in patients with and without a fatty pancreas.

RESULTS: In 70% of the cases included in the study, pancreatic steatosis was detected. When the patients with and without pancreas steatosis were compared, there was no significant difference between the amount of subcutaneous fatty tissue and gender (p = 0.681 and p = 0.070, respectively). The amount of total and visceral fatty tissue was significantly higher in those with pancreatic steatosis. Fatty liver was detected in a total of 40 cases. 16.4% of patients with pancreatic steatosis had liver steatosis. There was no significant relationship between pancreatic and liver steatosis (p=0.064).

CONCLUSIONS: Pancreatic density showed a strong negative correlation with the amount of visceral adipose tissue in patients with pancreatic steatosis. The visceral average amount of fatty tissue was observed significantly higher in patients with pancreatic steatosis. The results of our study indicate that the visceral adipose tissue increase may be associated with increased pancreatic steatosis. Therefore, we believe that the quantitative computed tomography method should be used elderly patients with increased waist circumference and visceral adipose tissue with simple quantitative methods in terms of pancreatic steatosis.

KEYWORDS: Computed Tomography, Pancreas, Visceral, Subcutaneous Fatty Tissue

Geliş Tarihi / Received: 09.06.2020

Kabul Tarihi / Accepted: 14.09.2020

Yazışma Adresi / Correspondence: Dr. Öğr. Üyesi Furkan KAYA

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Ana Bilim Dalı

E-mail: furkaya157@hotmail.com

Orcid No (Sırasıyla): 0000-0001-8619-7593, 0000-0002-2517-1186, 0000-0002-4586-4860, 0000-0002-5953-6964, 0000-0002-7314-3921, 0000-0003-4854-1458, 0000-0003-3518-1844

GİRİŞ

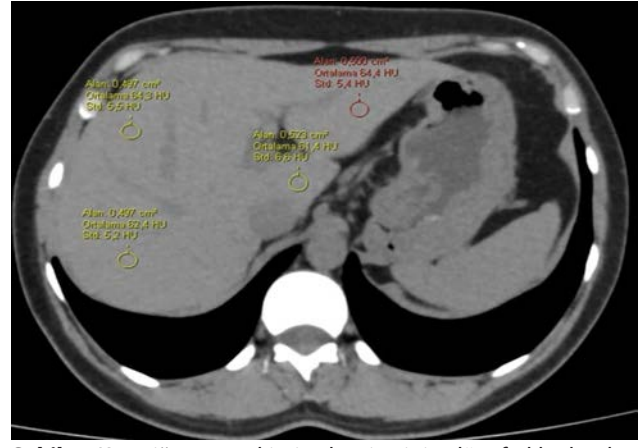
Pankreas yağlanması, yağ hücrelerinin pankreas dokusuna infiltrasyonu ile oluşan histopatolojik bir durumdur. Ektopik yağ infiltrasyonu, özellikle obezite ile ilişkili olan ve pankreasın yanı sıra diğer birçok organda görülebilen bir patolojidir (1, 2). Pankreatik yağlanmanın en önemli nedeni obezitedir (3). Obezite birçok organda olduğu gibi pankreasta da adiposit infiltrasyonuna neden olur (4). Bilgisayarlı tomografi (BT) ve magnetik rezonans (MR) görüntülemelerinin devreye girmesi ile de obezite ile pankreatik yağlanma arasındaki ilişki daha net olarak ortaya konulmuştur (5). Yine yağ ile pankreatik yağlanma arasında doğru orantılı ilişki gösterilmiştir (6). Bu çalışmada pankreas yağlanmasının bilgisayarlı tomografide kantitatif ölçüm yöntemleriyle subkutan ve visseral yağlı doku miktarı, bel çevresi, yaş, cinsiyet ve karaciğer yağlanması ile arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

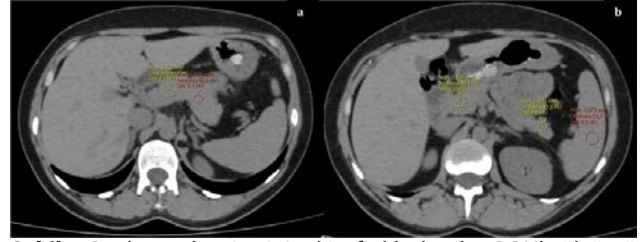
Üriner sistem taşı veya travma nedeniyle kontrastsız bilgisayarlı tomografi çektirmiş hastalar retrospektif olarak tarandı. Bilinen pankreas hastalığı olanlar ile diabetes mellitus öyküsü olanlar dahil edilmedi.

Çalışmaya toplam 287 yetişkin olgu (182'i erkek ve 105'i kadın olmak üzere) dahil edildi. BT tetkikleri 80-row detektör 160-slice (Aquilion Prime, Toshiba medical System, Nasu, Japan) ile yapılmış olup inceleme 2 mm'lik aksiyel kesitlerden yapıldı.

Çalışma protokolü ve çalışma dizaynı Helsinki bildirgesine uygun yapıldı. Hastane yönetiminin çalışmaya izni alındı. İş istasyonunda pankreasın 4 bölgesinden (baş, boyun, korpus, kuyruk) ROI (region of interest) alanı 50 mm² olacak şekilde Hounsfield Ünite (HU) cinsinden ortalama dansiteleri hesaplandı (7). Ayrıca karaciğerden ikisi sağ lobdan, bir tane sol lobdan ve bir tane kaudat lobdan olmak üzere 4 bölgeden ROI alanı 50 mm² olacak şekilde Hounsfield Ünite (HU) cinsinden ortalama dansitesi hesaplandı. Dalak dansitesi ise tek 100 mm²lik ROI ile hesaplandı (Şekil 1, 2).

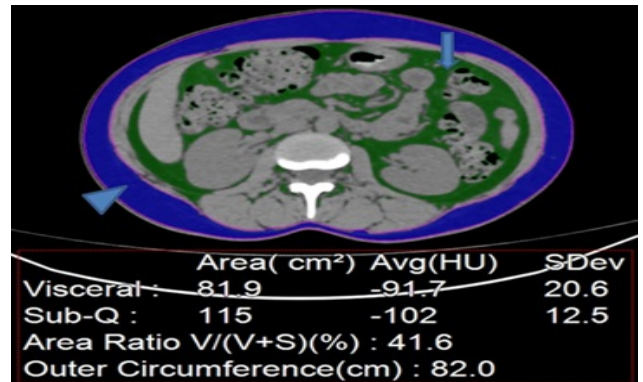


Şekil 1: Karaciğer parankimin dansitesinin dört farklı alandan ROI ile ölçümü



Şekil 2: Pankreas dansitesinin dört farklı alandan ROI ile ölçümü (a) ve dalak dansitesinin tek alandan ölçümü (b)

Ortalama pankreas dansitesi ve dalak dansitesi arasındaki fark -5 veya daha az ise yağlı pankreas kabul edildi (8). Ortalama karaciğer dansitesi dalak dansitesinden 10 HU daha düşük veya karaciğer ve dalak dansite oranı (L/S) 0,9'dan küçük veya eşit ise yağlı karaciğer olarak kabul edildi (9, 10). Pankreas yağlanması olan ve olmayan olmak üzere iki grup oluşturuldu. Tüm hastaların visseral ve subkutan yağ dokusu miktarı lomber 3 ve 4 vertebra orta düzeyinden (L3/4) tek kesit üzerinden bir yazılım programı olan Aquarius, ToshibaMedical systems ile cm² cinsinden, aynı seviyeden bel çevresi uzunluğu mm olarak ölçüm yapılarak değerlendirildi (Şekil 3).



Şekil 3: Adominal yağlı alanın otomatik segmentasyon yöntemiyle değerlendirilmesi. Subkutan yağlı doku (ok başı), visseral yağlı doku (ok)

ETİK KURUL

Çalışmamıza Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 17/02/2020 tarih ve 2020/89 sayılı kararı ile etik kurul onayı alınmıştır.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Karşılaştırma için ilgili verilerinin dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Elde olunan normal dağılımda olmayan verilerin ortalama değerleri Kruskal-Wallis testi ve Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi. Yağlı ve yağsız pankreas olan hasta grupları arasında abdominal yağlı doku dağılımı ve bel çevresi verileri arasında anlamlı fark olup olmadığı ki kare testi ile, korelasyon analizi Spearman korelasyon analizi ile yapıldı.

BULGULAR

Çalışmaya 182 erkek, 105 kadın hasta dahil edilmiş olup cinsiyetler arası anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,681$). Yaş ortalaması kadın ve erkeklerde sırasıyla $47,79 \pm 14,4$ ve $47,57 \pm 16,4$ yıl olup aralarında anlamlı farklılık saptanmadı ($p:0,704$). Pankreas yağlanması olanlarda yaş ortalaması $51,21 \pm 14,76$, olmayanlarda yaş ortalaması $43,57 \pm 14,8$ olarak saptanmış olup iki grup arasında anlamlı farklılık izlendi ($p:0,001$).

Yaş ortalaması artıça yağlanma oranı artmıştır. Pankreas ortalama dansitesi $40,26 \pm 15,5$ olarak saptanmış olup pankreas yağlanması olanlarda $38,32 \pm 17,9$, yağlanma olmayanlarda $44,8 \pm 4,4$ olarak saptandı. Yağlı pankreas ve kontrol grubu ortalama dansitesinde anlamlı farklılık izlendi ($p=0,001$). Pankreas yağlanması olanlarda ortalama dansite daha düşük görüldü. Pankreas ortalama dansite ve pankreas dalak dansite farkı en düşük negatif korelasyonu visseral yağlı doku miktarı ile gösterildi (sırasıyla: $r=-376$, $r=-327$). Ortalama subkutan yağlı doku miktarı ve cinsiyete göre pankreas yağlanması arasında anlamlı ilişki saptanmadı (sırası ile $p=0,070$, $p=0,681$). Ortalama total yağ alanı, ortalama visseral yağlı doku miktarı, visseral yağın total yağ oranı ve bel çevresi uzunluğu pankreas yağlanması olanlarda anlamlı derecede yüksekti (**Tablo 1, 2**).

Tablo 1: Ortalama Pankreas dansitesi, pankreas ve dalak dansitesi arasındaki farkın bilgisayarlı tomografide kantitatif antropometrik ölçümlerle ilişkisinin değerlendirilmesi.

	Total yağlı doku alanı	Visseral yağlı doku alanı	Subkutan yağlı doku alanı	Bel çevresi uzunluğu	visseral/total yağlı doku oranı
Ortalama Pankreas Dansitesi	r:346 P<0,001	r:-376 P<0,001	r:200 P:0,001	r:-327 P<0,001	r:-161 P:0,006
Ortalama Pankreas ve Dalak dansite farkı	r:-322 P<0,001	r:-327 P<0,001	r:209 P<0,001	r:-333 P<0,001	r:-125 P:0,035

Tablo 2: Pankreas yağlanmasının bilgisayarlı tomografide kantitatif antropometrik ölçümlerle ilişkisinin değerlendirilmesi.

	Pankreas yağlanma (+) N:201	Pankreas yağlanma (-) N:86	P değeri
Yaş	51,21($\pm 14,76$)	43,57($\pm 14,8$)	0,002
Total yağ (cm ²)	378,72($\pm 167,5$)	311,6(± 161)	0,002
Visseral yağ (cm ²)	184,6($\pm 99,2$)	141,77($\pm 95,77$)	0,029
Subkutan yağ (cm ²)	194,05($\pm 105,34$)	169,87($\pm 97,52$)	0,070
Bel Çevresi (cm)	98,01($\pm 13,81$)	44,86($\pm 16,38$)	0,002

Karaciğer yağlanması toplam 40 olguda izlenmiş olup pankreas yağlanması olan olguların %16,4'ünde karaciğer yağlanması vardı. Pankreas yağlanması ile karaciğer yağlanması arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0,064$).

TARTIŞMA

Dolaşımdaki yağ asitlerinin pankreas dokusuna birikimi ile pankreasta intrasellüler yağ hücresi miktarı ve parankimindeki yağ infiltrasyon düzeyi artar (4). Bu durum yağ infiltrasyonu sonucunda oluşan oksidatif stres altında meydana gelen lokal sitokinler inflamasyonuna ve organ disfonksiyonuna neden olur. Pankreatik yağlanmanın klinik olarak tespit edilebilen belirgin bir semptomu ve bulgusu yoktur. Genellikle abdominal görüntüleme yöntemlerinde insidental olarak veya otopsi incelemelerinde histolojik olarak tespit edilir (12). Pankreatik steatozun en önemli nedeni obezitedir (3, 13). Obezite birçok organda olduğu gibi pankreasta da yağ infiltrasyonuna neden olur (4). Yine yaş ile pankreatik steatoz arasında doğru orantılı bir ilişki gösterilmiştir (5).

Birçok çalışmada kantitatif visseral yağlı doku ve subkutan yağlı doku alanları L3-4 veya L2-3 vertebra düzeyinden ölçülerek hesaplanmıştır (13, 14). Bizim çalışmamızda da L3-4 düzeyinden visseral ve subkutan yağlı doku alanları kantitatif olarak hesaplandı. Ayrıca bu düzeyden bel çevresi ölçümleri elde edildi. Bilindiği üzere pankreas yağlanmasında pankreasın ortalama dansitesi azalmaktadır. Özbülbül ve ark.'nın

yaptığı çalışmada visseral yağ alanı pankreasın atenüasyon değeri ile vücut kitle indeksinden daha güçlü negatif korelasyon göstermiştir (11). Bizim çalışmamızda da benzer olarak total, subkutan ve visseral yağlı doku alanları içinde ortalama pankreas dansitesi ile en iyi negatif korelasyonu visseral yağlı doku alanı gösterdi (sırasıyla $r=-346$, $r=-200$, $r=-376$).

Lee ve ark.'nın yaptığı çalışmada pankreas yağlanması olan grupta visseral yağlı doku miktarı belirgin fazla çıkmıştır (8). Ayrıca aynı çalışmada pankreas yağlanması olan ve olmayan grup arasında bel çevresi ve vücut kitle indeksinde ölçümlerinde anlamlı farklılık izlenmiş olup pankreas yağlanması olanlarda daha yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). Özbülbül ve ark.'nın yaptığı çalışmada visseral yağ dokusu alanı, pankreasın yağlı infiltrasyonu ile vücut kitle indeksinden daha güçlü korelasyon gösterdiğini bildirmişlerdir (11). Aktürk ve ark.'nın belli seviyeden visseral ve subkutan yağlı doku kalınlıklarını manuel ölçerek yaptığı çalışmada pankreas yağlanmasında visseral yağlı doku kalınlığı belirgin yüksek çıkarken ($p=0,001$), subkutan yağlı doku kalınlığında anlamlı farklılık izlenmemiştir (15). Bizim çalışmamızda abdominal yağ ölçümleri belli seviyeden kantitatif değerlendirme ile alan ölçümü şeklinde olmuş olup literatürle benzer olarak pankreas yağlanması olan grupta visseral yağlı doku miktarı daha yüksek izlenmiş, subkutan yağlı doku miktarıyla gruplar arası anlamlı farklılık saptanmamıştır (sırasıyla $p=0,001$ ve $p=0,070$). Yine çalışmamızda Lee ve arkadaşlarının (8) yaptığı çalışmaya benzer olarak pankreas yağlanması olan grupta bel çevresi daha yüksek ölçülmüştür ($p=0,002$).

Pankreatik lipomatozis derecesi, yaş, obezite, hepatosteatoz, hipertrigliseridemi ve hiperglisemi ile doğrudan ilişkilidir (2, 12). Lesmana ve ark. yaptıkları bir çalışmada, non alkolik pankreas yağlanmasında metabolik hastalıklar ile ilişkisini ve pankreatik kanser riskini araştırmışlardır (17). Aynı çalışmada hastaların demografik bilgileri, USG sonuçları, açlık glukoz seviyeleri ve lipid profilleri, pankreatik lipomatozis açısından değerlendirilmişler ve hastaların %35'inde pankreas yağlanması saptanmıştır. Yaş, sistolik ve diastolik kan basıncı, vücut kitle indeksi, açlık glukoz seviyeleri, trigliserid ve kolesterol

seviyelerinin pankreatik lipomatozis ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Lee ve ark.'nın visseral yağ miktarının, pankreatik lipomatozis derecesini etkilediğini vurgulayarak ultrasonografi ve BT tetkiklerinde pankreasın ve karaciğerin yağ içeriğini değerlendirmişlerdir (8). Aynı çalışmada hepatosteatozu olan hastaların %96,9'sında aynı zamanda pankreas yağlanması saptanmıştır. Hepatosteatozun pankreatik lipomatozis tanısında PPD %69,4 ve NPD %96,4 olarak bulunmuştur. Kulalı ve arkadaşlarının MRG ile yaptıkları çalışmada pre-operatif dönemde hastaların %68'inde hem hepatosteatoz ve hem de pankreatik lipomatozis mevcuttu (16). Yine Aktürk ve ark.'nın yaptığı çalışmada pankreas yağlanması olan hastaların karaciğer yağlanması insidansı %42 olarak bulunmuştur (15). Çalışmamızda, karaciğer yağlanması olan 40 hastadan 33'ünde (%82) pankreas yağlanması izlendi. Hastaların %11,5'inde hem hepatosteatoz ve hem de pankreatik lipomatozis mevcuttu. Çalışmamızda pankreas ve karaciğer yağlanması arasında istatistik olarak anlamlı fark izlenmedi ($p=0,64$).

Çalışmamızda bazı kısıtlılıkları mevcuttu. Bunlardan ilki hastaların veri tabanına ulaşamadığımız durumlarda hastalarının sözel beyanına göre metabolik risk faktörlerini değerlendirdik. İkinci kısıtlılığımız ise pankreas yağlanmasında değerlendirmesinde altın standart histopatolojik örnekleme mevcut olmadığı için pankreas yağlanmasını referans dansite yöntemlerine göre hesapladık. Çalışmamızda pankreas yağlanması olanlarda ortalama dansite en güçlü negatif korelasyonu visseral yağlı doku miktarı ile göstermiştir. Ortalama visseral yağlı doku miktarı pankreas yağlanması olanlarda anlamlı derece yüksek izlenmiştir. Çalışmamızın sonuçları bize pankreas yağlanmasının en çok visseral yağlı doku artışı ile ilişkili olabileceğini göstermektedir. Bu nedenle bilgisayarlı tomografide basit kantitatif yöntemlerle elde edilen bel çevresi ve visseral yağ doku miktarı artmış ileri yaş olguların pankreas yağlanması açısından değerlendirilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Van Herpen NA, Schrauwen-Hinderling VB. Lipid accumulation in non-adipose tissue and lipotoxicity. *Physiol Behav* 2008;94(2):231-41.

2. Van Geenen EJ, Smits MM, Schreuder TCMA, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is related to nonalcoholic fatty pancreas disease. *Pancreas* 2010;39:1185–90.
3. Zyromski NJ, Mathur A, Gowda GAN, et al. Nuclear magnetic resonance spectroscopy-based metabolomics of the fatty pancreas: implicating fat in pancreatic pathology. *Pancreatol* 2009;9:410–9.
4. Pinnick KE, Collins SC, Londos C, et al. Pancreatic ectopic fat is characterized by adipocyte infiltration and altered lipid composition. *Obesity (Silver Spring)* 2008;16:522–30.
5. Mathur A. Nonalcoholic fatty pancreas disease. *HPB (Oxford)* 2007;9(4):312-8.
6. Saisho Y, Butler AE, Meier JJ, et al. Pancreas volumes in humans from birth to age one hundred taking into account sex, obesity, and presence of type-2 diabetes. *Clin Anat* 2007;20:933–42.
7. Kim SY, Kim H, Cho JY, et al. Quantitative assessment of pancreatic fat by using unenhanced CT: pathologic correlation and clinical implications. *Radiology* 2014;271:104–12.
8. Lee JS, Kim SH, Jun DW, et al. Clinical implications of fatty pancreas: Correlations between fatty pancreas and metabolic syndrome. *World J Gastroenterol* 2009;15:1869-75.
9. Kawamoto S, Soyer PA, Fishman EK, et al. Nonneoplastic liver disease: evaluation with CT and MR imaging. *RadioGraphics* 1998;18:827–48.
10. Park SH, Kim PN, Kim KW, et al. Macrovesicular hepatic steatosis in living donors: use of CT for quantitative and qualitative assessment. *Radiology* 2006;239:105–12.
11. Ozbulbul NI, Yurdakul M, Tola M. Does the visceral fat tissue show better correlation with the fatty replacement of the pancreas than with BMI? *Eurasian J Med* 2010;42:24–27.
12. Dağdeviren M, Altay M, Nalbant E. Pancreatic steatosis: diagnosis and clinical significance. *Journal of Contemporary Medicine* 2017;7:1-6.
13. Fraulob JC, Ogg-Diamantino R, Fernandes-Santos C, et al. A mouse model of metabolic syndrome: insulin resistance, fatty liver and non-alcoholic fatty pancreas disease (NAFPD) in C57BL/6 mice fed a high fat diet. *J Clin Biochem Nutr* 2010;46:212–23.
14. Eva M, Ryckman Eva M, Summers Ronald M, et al. Visceral Fat Quantification in Asymptomatic Adults using Abdominal CT: Is it Predictive of Future Cardiac Events?. *Abdom Imaging* 2015;40(1):222–6.
15. Aktürk Y, Özbal Güneş S. Computed tomography assessments of pancreatic steatosis in association with anthropometric measurements: A retrospective cohort study. *Archives of Clinical and Experimental Medicine* 2018;3(2):63-6.
16. Kulalı F, Emir SE, Semiz-Oysu A, et al. The Role of magnetic resonance imaging for evaluation of pancreatic lipomatosis after bariatric surgery. *Haseki Tıp Bülteni* 2019;57:304-9.
17. Lesmana CR, Pakasi LS, Inggriani S, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty pancreas disease (NAFPD) and its risk factors among adult medical check-up patients in a private hospital: a large cross sectional study. *BMC Gastroenterol* 2015;15:174.

DOWN SENDROMLU OLGULARDA PRENATAL BULGULAR

PRENATAL FINDINGS IN DOWN SYNDROME CASES

Muhsin ELMAS¹, Cansu ÇIKLA², Enes Doğukan SÖZBİLİCİ², İrem YARIKTAŞ², Sefa SİLAY², Oğuzhan KEP²,
Sıdıka BOZTEKE², Başak GÖĞÜŞ¹, Ümit Can YILDIRIM¹, Murat DEMİREZEN³, İsmet DOĞAN⁴

¹Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı

²Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dönem 3 Öğrencisi

³Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Ana Bilim Dalı

⁴Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Ana Bilim Dalı

ÖZ

AMAÇ: Yirmibirinci kromozomun 3 adet olması ile karakterize olan Down Sendromu, Trizomi 21 olarak da bilinir. Down Sendromu 800 - 1200 kişide bir görülür. Sendrom ilk kez 1846'da tanımlanmıştır. Bu çalışmada amaç, kesin tanısı konulmuş Down Sendromlu hastaların prenatal bulgularını tespit etmektir.

GEREÇ VE YÖNTEM: Bu çalışmada; 2014 - 2019 yılları arasında Tıbbi Genetik polikliniğine başvuran; 42 kız, 38 erkek olmak üzere karyotip analizi sonucu ile Down Sendromu tanısı kesinleşmiş 80 hastanın dosyası taranmış ve değerlendirilmiştir.

BULGULAR: Çalışmamızdaki 80 olguyu incelediğimizde; %1,3'ünde annede Diyabetes Mellitus (DM) varlığı, %1,3'ünde fetal hipokinezi ve beraberinde IUGR, %6,3'ünde ense kalınlığı, %1,3'ünde ense kalınlığı ve oligohidramniyoz, %1,3'ünde ense kalınlığı ve Pes Ekinovarus (PEV), %1,3'ünde hidrosefali ve beraberinde Atrioventriküler Septal Defekt (AVSD), %1,3'ünde IVF gebelik, %2,5'inde şant lezyonlar, %1,3'ünde şant lezyonlarına eşlik eden plevral efüzyon, %1,3'ünde kalpte hiperekojenik odak, %1,3'ünde ense kalınlığı artışı ve kalp hastalığı bulgusu, %3,8'inde oligohidramniyoz, %1,3'ünde perikardiyal efüzyon ve polihidramniyoz, %1,3'ünde sadece polihidramniyoz, %1,3'ünde polihidramniyoz ve eşlik eden ense kalınlığı, %1,3'ünde ise ventrikülomegali ve ense kalınlığı tespit edilmiştir.

SONUÇ: Down Sendromu prenatal bulgulardan ense kalınlığı, hiperekojenik bağırsak, konjenital kalp hastalığı gibi birçok çeşitli bulgular ile birlikte görülebilmektedir. Bebeklerin ayrıntılı muayenesi ve düzenli takibi hastaların erken teşhisi ve yaşam kalitesi açısından son derece önemlidir.

ANAHTAR KELİMELER: Downsendromu, Trizomi21, Prenatal, Oligohidramniyoz

ABSTRACT

OBJECTIVE: Down Syndrome, also known as Trisomy 21, is characterized by the presence of three copies of chromosome 21. It's seen one in 800 - 1200 people. The syndrome was first described in 1846. The aim of this study is to detect prenatal findings of the patients with a definitive diagnosis of Down syndrome.

MATERIAL AND METHODS: In this study, the files of 80 patients (42 female, 38 male) that were admitted to the Medical Genetics Department between 2014 - 2019 and diagnosed with Down Syndrome as a result of karyotype analysis were scanned and evaluated.

RESULTS: It was detected that the mothers of 1,3% of the patients had Diabetes Mellitus (DM); 1,3% of the patients had fetal hypokinesia and IUGR; 6,3% had increased Nuchal Translucency and oligohydramnios; 1,3% had increased Nuchal Translucency and Pes Equinovarus (PEV); 1,3% had a hydrocephalus and Atrioventricular Septal Defect (AVSD); 1,3% had IVF pregnancy; 2,5% had shunt lesions; 1,3% had shunt lesions and pleural effusion; 1,3% had hyperechogenic focus in heart; 1,3% had increased Nuchal Translucency and heart disease findings; 3,8% had oligohydramnios; 1,3% had polyhydramnios and pericardial effusion; 1,3% had solely polyhydramnios; 1,3% had polyhydramnios and increased Nuchal Translucency; 1,3% had ventriculomegaly and increased Nuchal Translucency.

CONCLUSIONS: In Down Syndrome, findings such as increased Nuchal Translucency, hyperechogenic intestines, congenital heart disease can be seen in the prenatal period. Detailed examination and regular follow-up are essential for early diagnosis and life quality of individuals with Down Syndrome.

KEYWORDS: Down, Down Syndrome, Trisomy 21, Oligohydramnios

Geliş Tarihi / Received: 14.02.2020

Kabul Tarihi / Accepted: 04.09.2020

Yazışma Adresi / Correspondence: Dr.Öğr.Üyesi Muhsin ELMAS

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı

E-mail: drmelmas@gmail.com

Orcid No (Sırasıyla): 0000-0002-5626-2160, 0000-0002-7178-168X, 0000-0003-0750-2292, 0000-0002-4290-1769, 0000-0003-4964-7449, 0000-0002-7593-9915, 0000-0001-9174-7131, 0000-0002-5601-8555, 0000-0002-9368-8689, 0000-0002-3198-7077, 0000-0001-9252-3564

GİRİŞ

Down Sendromu; tipik dismorfik yüz görünümü, avuç içinde Simian çizgisi, 1. ve 2. ayak parmakları arasındaki mesafede artış, motor-mental gerilik, konjenital kalp defektleri, duodenal stenoz veya atrezi, Hirschsprung hastalığı, kaslarda hipotoni, eklem gevşekliği, immün sistem bozuklukları, lösemi riskinde artış ile karakterizedir.

Fenotipik özellikler bireyler arasında değişiklik göstermektedir. Sendrom ilk kez 1846 yılında tanımlanmıştır ve 800 - 1200 canlı doğumda bir görülmektedir (1). Down Sendromlularda en sık görülen malformasyon olan doğumsal kalp hastalıklarının (DKH) sıklığı % 7 ile % 55,9 oranında değişmektedir (2). Down Sendromu, en sık görülen kromozomal anöploididir ve mental retardasyonun da toplumdaki en sık genetik nedenidir. Down Sendromu, 21. kromozomun 3 adet olması ile karakterize olduğundan Trizomi 21 olarak da adlandırılmaktadır. Trizomilerin nedeni genellikle mayotik ayrılama (non-disjunction) veya zigot sonrası mitotik bölünmede meydana gelen patolojilerdir. Trizomiye yol açan mayotik hatanın %80'i maternal, %20'si paternal kaynaklıdır. Anne kaynaklı mayotik ayrılama olanların yaklaşık %75'i mayoz-I evresinde, %25'i ise mayoz-II evresinde meydana gelmektedir. Paternal kaynaklı bölünme patolojilerinin ise daha çok Mayoz-II'de oluştuğu tespit edilmiştir. Maternal kaynaklı mayoz-I ve mayoz-II evresindeki non-disjunction nedeni olarak ileri anne yaşı gösterilmiştir (1).

Down Sendromu (Trizomi 21) sitogenetik olarak üç ana grupta değerlendirilir. Bunlar; regüler tip, translokasyon tipi ve mozaik tiptir. Karyotip sonuçları, özellikle tekrarlama riski açısından önemli farklar oluşturur, bundan dolayı genetik danışmada yol gösterici olmaktadır. Regüler tip Down Sendromu'nun tekrarlama riski, Down Sendromlu doğan bir çocuktan sonra toplumdaki normal risk ile aynı orandadır. 30 yaş altındaki anneler için tekrarlama riski % 1.4, daha ileri yaştaki anneler içinse risk yaşa bağımlı olarak toplumdaki genel risk yüzdeleri ile benzerdir.

Anne ve baba normal, çocuk mozaik ise ailenin diğer çocuk fertlerinde tekrarlama riski %1 civarındadır. 21. kromozoma ilişkin Robertsonian

tipi translokasyon taşıyıcısı olan ebeveynlerin çocuklarının dengesiz translokasyona sahip olma riskleri fazladır. Translokasyon alt tipleri içinde toplumda en sık görülen 14/21 translokasyon riski açısından annenin taşıyıcı olması durumunda fetusun Down Sendromlu olma olasılığı %10-15 dolaylarında iken, babanın taşıyıcı olması durumunda bu oran % 1-2 dir. 21/21 translokasyon taşıyıcısı olan ebeveynde dengesiz translokasyonun tekrarlama ihtimali %100'dür. Bunun kaynağının anne veya baba olması risk düzeyini değiştirmemektedir (3).

Down Sendromu, 1980'lere kadar anne yaşı ile saptanmaya çalışılıyordu, sonrasında üçlü test (beta hCG, AFP, Estriol) kullanılmaya başlandı. 1990'ların başında ise Down Sendromlu fetusların 1. trimester ultrasonlarında ense kalınlığında (EK) artış olduğu fark edilmiştir. Fetal Ense Kalınlığı, anne yaşı ve anneye ait serumun biyokimyası ile birlikte, hamileliğin 11-14. haftaları arasında yapılan 1. trimester tarama testi ile değerlendirilmektedir (4).

Prenetal tanısı kesinleşmiş Down Sendromlu hastalarda görülen bir diğer prenatal bulgu çarpık ayak anomalisi (Pes Equinovarus, PEV)'dir. Çarpık ayak, ayağın konjenital bir deformitesi olarak günümüzde en sık karşılaşılan pediatrik doğumsal yapısal bozukluktur. Literatürdeki çalışmalar, çarpık ayak olgularının 1000 doğumda bir görüldüğü ve yıllık 150.000'den fazla yeni olgunun tespit edildiğini göstermektedir. Çarpık ayak risk faktörleri incelendiğinde ise, hem genetik hem de embriyolojik ve mekanik etmenler gibi çevresel faktörlerin yer aldığı görülmektedir (5).

Yenidoğan dönemi, doğumsal kalp hastalıklarının tanısının zor ve ayrı bir emek ile çalışma gerektirdiği dönemdir. Rutin fizik muayene ile tespit edilebilen doğumsal kalp hastalıklarının yenidoğanlar arasında görülme sıklığı % 0.75 olarak tahmin edilmektedir. Birçok olguda doğumsal kalp hastalıklarının nedeni saptanamaz.

Yenidoğan döneminde doğumsal kalp hastalıklarının klinik bulguları anatomik bozukluğa göre değişkenlik gösterir. Solunum zorluğu, siyanoz, şok tablosu gibi ağır belirtiler olabileceği gibi tek başına üfürüm de görülebilir ya da genetik bir sendromun bir parçası olarak da göz-

lenebilir. Tanının erken konularak tedavi planlanması, doğumsal kalp hastalıklı çocukların morbidite ve mortalitesini azaltabilme açısından önemlidir (6). Araştırılan bir diğer prenatal bulgu hiperekoben bağırsaktır. Hiperekoben bağırsak; USG'de bağırsağın, çevresindeki kemiklerle (krista iliaka ve vertebra dansitesi ile) benzer veya daha fazla ekojenitede olmasıdır. Bazı kaynaklar da akciğer veya karaciğer ekojenitesine göre karşılaştırma önermektedir. 20. gebelik haftasından önce görülen izole hiperekoben bağırsak genellikle geçicidir, ilerleyen haftalardaki seri ultrasonografilerde gözden kaybolmaktadır. Bu durum genellikle yeni doğanlarda bağırsak fonksiyonlarında herhangi bir patolojinin oluşmaması ile sonuçlanır. 3. trimesterde persiste eden hiperekoben ince bağırsak daha çok altta yatan patolojiyi yansıtsa da normal bir sonuçla da karşılanabilmektedir. Normalin bir varyantı olabileceği gibi, primer gastrointestinal patoloji, konjenital viral enfeksiyonlar, kistik fibrozis, Down Sendromu gibi anöploidilerde ve intraabdominal hemorajilerde de hiperekoben bağırsak ile karşılaşılabilmektedir (7).

Amniyon sıvısının normalden fazla miktarlarda bulunmasına (>1500-2000 ml) polihidramniyoz, normalinden az olmasına (<400 ml) ise oligohidramniyoz denir. Hem polihidramniyoz tablosunda hem de oligohidramniyoz tablosunda doğumsal kalp hastalıklarına ilişkin risk artar.

Polihidroamniyozun en önemli nedenleri idiyo-patik (% 35), maternal diyabet (% 25), santral sinir sistemindeki defektler ve doğumsal bozukluklar (anensefali gibi) veya fetüsün amniyon sıvısını yutmasını engelleyen gastrointestinal defektler (özofagus atrezisi gibi) olarak sıralanabilir. Daha seyrek olarak da renal agenezinin bir sonucu olarak oligohidramniyoz görülebilir. Gebeliklerin %10'unda özellikle ikiz gebeliklerde sıklıkla rastlanan erken amniyon rüptürü, erken doğumların en sık nedenidir. Bunun yanı sıra; oligohidramniyoz, PEV ve akciğer hipoplazisine neden olabilir. Rüptürün nedenleri henüz tam olarak bilinmemekle birlikte bazı olgularda travmanın rolü olduğu görülmüştür (8). Bu çalışmada amaç, kesin tanısı konulmuş Down Sendromlu hastaların prenatal bulgularını tespit etmektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma retrospektif dosya taraması olarak planlanmıştır. 2014 - 2019 yılları arasında Afyon Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıbbi Genetik Polikliniğine başvurup yapılan genetik test sonucu kesin olarak Down Sendromu tanısı konulan hastaların prenatal dönem bulguları tespit edilmiştir. Bu çalışmada; 42 kız, 38 erkek olmak üzere karyotip analizi sonucu Down Sendromu tanısı kesinleşmiş 80 hastanın dosyası taranmış ve değerlendirilmiştir. Bu hastalardan alınan kan sonuçları ve karyotip analizlerinden kesin Down Sendromu oldukları tespit edilmiştir.

Ultrasonografik görüntüleri değerlendirilmiş ve hastaların doğum şekli (sezeryan/normal doğum), doğum haftası (miyadında/37 hafta altında), doğum kilosu tespit edilmiştir. Hipoksik-ischemik doğum varlığı, kalp bulguları, prenatal bulgulardan ense kalınlığı, hiperekoben bağırsak, oligohidramniyoz, polihidramniyoz, PEV (çarpık ayak anomalisi) ve ailenin soy geçmişiyle birlikte ebeveynlerdeki akrabalık düzeyleri değerlendirilmiştir. Veriler SPSS (20.0 versiyonu) kullanılarak yüzde (%), ortalama (\pm) ve standart sapma olarak sunulmuştur.

ETİK KURUL

Bu çalışma Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıbbi Etik Kurulu tarafından 03.01.2020 tarih ve 2020/54 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

BULGULAR

Araştırmamıza 38 (% 47.5) erkek ve 42 (% 52.5) kız hasta olmak üzere toplam 80 hasta dahil edilmiş ve cinsiyet dağılımları verilmiştir (**Tablo 1**).

Tablo 1: Cinsiyet Dağılımı

Cinsiyet	Hasta Sayısı	Hasta Yüzdesi
Kız	42	52,5
Erkek	38	47,5
Toplam	80	100,0

Tablo 2'de bu araştırmaya dahil olan hastalarda annede diyabetes mellitus (DM) varlığı, fetal hipokinezi, ense kalınlığı (EK), oligohidramniyoz, çarpık ayak anomalisi (PEV), hidrocefali, atriyoventriküler septal defekt (AVSD), in-vitro fertilizasyon (IVF gebelik), şant lezyonlar, plevral efüzyon, kalpte hiperokojenik odak, kalp hastalığı bulguları, perikardiyal efüzyon, polihid-

ramniyoz, ventrikülomegali bulgularının varlığı özetlenmiştir. Araştırılan hastaların %71,3'ünde hiçbir bulgu tespit edilmeyip normal olarak raporlanmıştır. %1,3'ünde annede DM varlığı, %1,3'ünde fetal hipokinezi ve beraberinde IUGR tanısı, %6,3'ünde ense kalınlığı, %1,3'ünde ense kalınlığı ve oligohidramniyoz, %1,3'ünde ense kalınlığı ve PEV, %1,3'ünde hidrosefali ve beraberinde AVSD, %1,3'ünde IVF gebelik, %2,5'inde şant lezyonlar, %1,3'ünde şant lezyonlarına eşlik eden plevral efüzyon, %1,3'ünde kalpte hiperekojenik odak, %1,3'ünde NT artışı ve kalp hastalığı bulgusu, %3,8'inde oligohidramniyoz, %1,3'ünde perikardiyal efüzyon ve polihidramniyoz, %1,3'ünde sadece polihidramniyoz, %1,3'ünde polihidramniyoz ve eşlik eden ense kalınlığı, %1,3'ünde ise ventrikülomegali ve ense kalınlığı tespit edilmiştir (**Tablo 2**).

Tablo 2: Prenatal Bulgular

Prenatal Bulgular	Hasta Sayısı	Hasta Yüzdesi
Annede DM	1	1,3
Fetal Hipokinezi, HUGR	1	1,3
Ense Kalınlığı	5	6,3
Ense Kalınlığı, Oligohidramniyoz	1	1,3
Ense Kalınlığı, PEV	1	1,3
Hidrosefali, AVSD	1	1,3
IVF Gebelik	1	1,3
Şant Lezyonları	2	2,5
Şant Lezyonları, Plevral Efüzyon	1	1,3
Kalpte Hiperekojenik Odak	1	1,3
Normal	57	71,3
NT Artışı, Kalp Hastalığı Bulgusu	1	1,3
Oligohidramniyoz	3	3,8
Perikardiyal Efüzyon, Polihidramniyoz	1	1,3
Polihidramniyoz	1	1,3
Polihidramniyoz, Ense Kalınlığı	1	1,3
Ventrikülomegali, Ense Kalınlığı	1	1,3
TOPLAM	80	100,0

Bu çalışmaya dahil olan hasta grubunda 9 (%11,2) prematüre doğmuş hasta bulunurken, 71 (%88,8) hasta zamanında doğmuştur (**Tablo 3**).

Tablo 3: Doğum Zamanı

Doğum Zamanı	Hasta Sayısı
Prematüre	9
Miyadında	71
TOPLAM	80

Araştırılan hastaların 34 (%42,5)'ü normal vajinal yolla doğmuş, 46 (%57,5)'sının doğumu ise sezeryan ile gerçekleşmiştir (**Tablo 4**).

Tablo 4: Doğum Şekli

Doğum Şekli	Hasta Sayısı	Hasta Yüzdesi
Normal	34	42,5
Sezeryan	46	57,5
TOPLAM	80	100,0

Araştırmadaki hastaların hipoksik iskemi doğum varlığı araştırılmış; 62 (%77,5) tanesinde hipoksik-iskemik doğum öyküsünün olmadığı, 14 (17,5)'ünde ise hipoksik-iskemik doğum öyküsü bulunduğu tespit edilmiştir, 4 (%5) hastada ise bu bilgiye ulaşılamamıştır. Tablo 5'te hipoksik iskemik doğum yüzdesi belirtilmiştir (**Tablo 5**).

Tablo 5: Hipoksik İskemik Doğum Varlığı

Hipoksik İskemik Doğum Varlığı	Hasta Sayısı	Hasta Yüzdesi
Bilinmiyor	4	5,0
Yok	62	77,5
Var	14	17,5
TOPLAM	80	100,0

Araştırılan hastaların ebeveyn akrabalık öyküsü değerlendirildiğinde 57 (%71,3) hastanın ebeveynleri arasında akrabalık ilişkisinin bulunmadığı tespit edilmiştir. 10 (%12,5) hastanın ebeveynlerinin birinci derecede kuzen (amca-teyze/dayı-hala çocukları) olduğu tespit edilmiştir. 13 (%16,3) hastanın ebeveynleri ise aynı köyden olduğu saptanmıştır (**Tablo 6**).

Tablo 6: Aile ve Akrabalık Öyküsü

Aile Akrabalık Öyküsü	Hasta Sayısı	Hasta Yüzdesi
Yok	57	71,3
Birinci Derece Kuzen	10	12,5
Aynı Köy	13	16,3
TOPLAM	80	100,0

Yapılan araştırmada kız hastaların doğum kiloları maksimum 4160 g, minimum 1500 g ve ortalama 2779,26 g'dır. Erkek hastaların doğum kiloları maksimum 3790 g, minimum 1100 g ve ortalama 2928,39 g'dır. Tablo 7'de cinsiyete göre hastaların doğum kiloları verilmiştir (**Tablo 7**).

Tablo 7: Cinsiyetlere Göre Hasta Ağırlığı (Gram)

DOĞUM AĞIRLIĞI (GRAM)	Kız	ERKEK
Maksimum	4160	3790
Minimum	1500	1100
Ortalama	2779,26	2928,39

Yapılan araştırmada 79 hastanın doğum kilosu öğrenilmiş olup 1 hastanın bilgisine ulaşılamamıştır. Hastalar minimum 1100 g, maksimum 4160 g olarak doğmuş ve hastaların doğum kiloları ortalama olarak 2851,65 g'dır. Tablo 8'de toplam hasta kiloları verilmiştir (**Tablo 8**).

Tablo 8: Toplam Hasta Ağırlığı (Gram)

Ağırlığı Bilinen Hasta Sayısı	79
Ağırlığı Bilinmeyen Hasta Sayısı	1
Ortalama	2851,65
Ortanca	2900,00
Standart Sapma	567,232
Minimum	1100
Maximum	4160

TARTIŞMA

Down Sendromunda 21. kromozomdaki farklılıklar 3 tipte olabilir. Yaklaşık %95 oranında regüler (basit) tip kromozomal değişiklik (ekstra kromozomun mayoz sırasında tesadüfi gelişen non-disjunction sonucu oluşması) görülür. Diğerleri; translokasyon ve % 2 - 3 oranında görülebilen mozaik Trizomi 21'dir. Regüler tipte anne

yaşının ileri olması önemli bir faktördür. Translokasyon ve mozaik tip Trizomi 21 anne yaşına bağlı değildir (9). Ense kalınlığı, Down Sendromu için ilk tanımlanan, sensitivite ve spesifitesi en yüksek olan belirteç olarak kabul edilmektedir. Artmış ense kalınlığı, aksiyel kesitte transerebellar planda (kavum septum pellucidum, serebral pediküller ve serebellar hemisferler görünecek şekilde) oksipital kemik dış kenarından cilt dış kenarına kadar alınan ölçümün 6 mm ve üzerinde olması olarak tanımlanır. Yapılan çalışmaların %26'sında Down Sendromlu hastalarda artmış ense kalınlığı tespit edilmiştir (10). 80 hasta üzerinde yapılan çalışmada; artmış ense kalınlığı bulgusu görülme sıklığı %11,5 olarak tespit edilmiştir. Bu çalışmada ense kalınlığı görülme sıklığı genel literatüre göre biraz düşük bulunmuştur; bu farklılık hastaların sosyokültürel ve sosyoekonomik durumlarına, hasta sayısına, örneklem seçimi ve yeterli ultrason takibine dikkat edilmemesi ile ilgili olabilir.

Hiperekojenik bağırsak; fetal barsakların kemik ile aynı ekojenitede izlenmesidir. Down Sendromlu fetüslerin %13'ünde, muhtemelen bağırsak motilitesinin azalmasına bağlı yavaşlamış mekonyum pasajına sekonder ekojenik bağırsak izlenmektedir (10). Bu çalışmada hiperkojenik bağırsak bulgusu taşıyan Down Sendromlu hasta tespit edilmemiştir. Down Sendromlu hastaların % 40 - 60'ında konjenital kalp hastalığı görülmektedir. Başlıca ASD ve endokardiyal yastık defekti görülür (9). Hastalar pediatrik kardiyoloji kliniği tarafından değerlendirilerek Ekokardiyografi raporlarına göre tasnif edilmiştir.

Bu çalışmada konjenital kalp hastalığı görülme sıklığı %10,3'tür. Bu oran genel literatürün altında kalmıştır. Bunun nedeni, farklı ülkelerden hatta aynı ülkeden farklı merkezlerde yapılan çalışmalarda; Down Sendromunda konjenital kalp hastalığı (AVSD, Şant Lezyonları, Plevral Efüzyon, Kalpte Hiperkojeni Odak, Kalp Hastalığı Bulgusu) görülme sıklığı ve tipleri ile ilgili farklı veriler elde edilmesidir. Ayrıca bu çalışmanın yapıldığı tarihte hastaların en son çekilen ekokardiyografileri taranmıştır ve konjenital kalp hastalıkları belirli bir yaştan sonra kaybolabileceği için, elde edilen veriler literatüre göre düşük saptanmıştır. Yapılan bir araştırmada 80 polihidramniyozlu hastanın 6'sında Down Sen-

romu tespit edilmiştir. Bu çalışmada ise 80 hasta üzerinde yapılan çalışma sonucu Down Sendromlu hastalarda bu oranın %3,75 olduğu tespit edilmiştir. Yapılan çalışmanın sonucu literatüre yakın bulunmuştur (11). Yapılan literatür taramasında 60 Down Sendromlu fetüsün 1'inde oligohidramniyoz tespit edilmiştir (12). Bu çalışmada ise Down Sendromu tanısı almış hastalarda oligohidramniyoz bulgusu %5,1 tespit edilmiştir. Sonuç olarak çalışma yüzdesi literatürün üzerinde bulunmuştur. Bunun sebepleri genetik faktörler, sosyokültürel yapı gibi çeşitli etmenler olabilir. PEV, Down Sendromunda sık görülen bir deformitedir. Bu çalışmadaki hastaların %1,3'ünde PEV saptanmıştır. Mehtap ACAR ve ark. yaptığı çalışmada 100 Down Sendromlu hastanın 1'inde (%1) PEV deformitesi tespit edilmiştir. Her iki çalışmadaki sonuçlar birbirine yakın bulunmuştur (13). Down Sendromu prenatal tanılardan ense kalınlığı, hiperekojenik bağırsak, konjenital kalp hastalığı gibi birçok çeşitli bulgular ile birlikte görülebilmektedir. Bu bulguların hekim tarafından takip edilmesi oldukça önemlidir. Yapılan bu çalışmada bazı veriler farklı ülkelerde aynı konuda yapılan çalışmalardaki literatüre uygundur. Bazı veriler ise bu literatüre göre farklılıklar göstermektedir. Bu farklılıkların daha iyi anlaşılabilmesi için daha geniş kapsamlı çalışmalar yapılabilir.

TEŞEKKÜR

Hasta ve hasta yakınlarına bilgilerini paylaştıkları için teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

1. Kara M, Kargün K, Köse H, AYGÜN AD, Şen A. Double Trizomiye (48, XXX,+ 21) Sahip Down Sendromlu Bir Çocuk: Olgu Sunumu. Fırat Tıp Derg 2013;18(2):126-9.
2. Kuzucu A, Vidinlisan S, Kibar AE, Ekici F, Alpan N, Çakır HT. Down Sendromunda konjenital kalp hastalığı sıklığının ve ekokardiyografik bulguların değerlendirilmesi. Genel Tıp Derg 2008;18(3):105-10.
3. Alp MN, Oral D, Budak T. Down Sendromu ön tanılı 584 olguda sitogenetik çalışma. Dicle Tıp Derg 2007;34(4):283-9.
4. Uyar EE, Göksalan H, Kavak ZN. Ense Kalınlığı ile Down Sendromu Taraması. Türkiye Aile Hekim Derg 2007;8(4):174-6.
5. Konya MN, Elmas M, Özdemir Ç. Analysis of Musculoskeletal Dystrophic Abnormalities of 20 fetuses. Eklemler Hastalıkları Cerrahisi 2017; 28(2):114-20.

- 6.** Bulut G, Ballı Ş, Atlıhan F, Meşe T, Çalkavur Ş, Olukman Ö. Yenidoğan servisinde izlenen doğumsal kalp hastalığı olanların retrospektif değerlendirilmesi. İzmir Dr Behçet Uz Çocuk Hast Derg 2012;2:141–7.
- 7.** Şahin B, Cura G, Çelik F, Şahin B. Antepartum Hiperekomen Barsak Tanısı Konan Fetusda Postpartum Anal Atrezi Tespiti. Pamukkale Tıp Derg 2018; 11(3):355–9.
- 8.** Gartner LP, Hiatt JL. Color Textbook of Histology. 2nd ed., Philadelphia: WB Saunders Company, 2001;251–5.
- 9.** Öztürk N. Down Sendromlu Birey ve Ailesinin Demografik Özelliklerinin İncelenmesi, Ailelerin Bilgi, Duygu ve Düşüncelerinin Belirlenmesi (Ankara İli Örneği). J Curr Res Heal Sect 2016;6(2):27–50.
- 10.** Kahyaoğlu S. 10. Down Sendromu ile ilgili hastane-mizde yapılmış bilimsel çalışmalar. Her yönüyle Down Sendromu, 2018;67(1).32-34 .
- 11.** Stoll CG, Alembik Y, Dott B. Study of 156 cases of polyhydramnios and congenital malformations in a series of 118,265 consecutive births. Am J Obstet Gynecol 1991;165(3):586–90.
- 12.** Şahin B , Cura G , Çelik F , Şahin B. Antepartum Hiperekomen Barsak Tanısı Konan Fetusda Postpartum Anal Atrezi Tespiti Pamukkale Tıp Der 2018; 11(3):355 - 359.
- 13.** Mehtap A, Zorlu P, Tos T, Koca SB, Şenel S. Down Sendromlu Hastaların Demografik ve Klinik Özelliklerinin Değerlendirilmesi: Tek Merkez Deneyimi. Türkiye Çocuk Hast Derg 2014;8(2):71–4.

ARDIŞIK TORAKS VE ABDOMEN BT TETKİKLERİNDE TARAMA UZUNLUĞU VE RADYASYON DOZ PARAMETRELERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

COMPARISON OF SCAN LENGTH AND RADIATION DOSE PARAMETERS IN CONSECUTIVE THORACIC AND ABDOMINAL CT EXAMINATIONS

Eray ATLI¹, Abidin KILINÇER², Sadık Ahmet UYANIK¹, Umut ÖĞÜŞLÜ¹, Halime ÇEVİK CENKERİ¹

¹İstanbul Okan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Bölümü
²Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Bölümü

ÖZ

AMAÇ: Bu çalışma ile amacımız ardışık toraks ve abdomen BT tetkiklerinde tarama uzunluğu değişkenliğini ve tarama uzunluğunun radyasyon dozu parametreleri üzerine etkisini değerlendirmektir.

GEREÇ VE YÖNTEM: Merkezimizde, Ocak 2018 ve Aralık 2018 tarihleri arasında aynı hastaya ait ardışık toraks (n=85) ve abdomen BT (n=57) tetkikleri çalışmaya dahil edildi. Toraks BT tetkiklerinin % 39 (n=33)'u, abdomen BT tetkiklerinin % 51 (n=29)'i kadındı. BT radyasyon dozu parametreleri görüntü arşivleme iletişim sisteminden (*picture archiving communications system*, PACS) retrospektif elde edildi. Hacimsel BT doz indeksi (*Volume CT dose index*, CTDI_{vol}) ve doz uzunluk çarpımı (*dose length product*, DLP) değerleri hasta protokolünden kaydedildi. Etkin doz (ED) ve tarama uzunluğu (TU) hesaplandı. Ardışık toraks ve abdomen BT tetkikleri kendi içinde (ilk tetkik ve ikinci tetkik olmak üzere) iki gruba ayrıldı, ve BT radyasyon dozu parametreleri ile TU değerlendirildi.

BULGULAR: Toraks ve abdomen BT'si elde edilen hastaların ortalama yaşı sırasıyla 58±16 ve 51±16'dır. Her iki tetkik bölgesinde ardışık BT tetkikleri arasında DLP ve ED değerleri arasında istatistiksel fark saptanmadı (p>0,05). Ardışık tetkikler arasında CTDI_{vol} değeri açısından toraks BT grubunda anlamlı fark bulunmazken (p=0,724), abdomen BT grubunda anlamlı fark göstermektedir (P=0,042). Tarama uzunluğunun tetkikler arasındaki ortalama farkı toraks BT için 3,3 ± 2,6 cm, abdomen BT için 3,1 ± 2,5 cm olarak hesaplandı. Her iki tetkik bölgesinde tarama uzunluğu ardışık tetkikler arasında anlamlı farklılık göstermektedir (p>0,05).

SONUÇ: Ardışık toraks ve abdomen BT tetkiklerinde, tarama uzunluğu açısından DLP ve ED'ye etki edecek bir farklılık saptanmadı. Ardışık tetkiklerde TU açısından fark saptanmamasına rağmen, BT çekimlerinde TU taranan anatomik bölgede tanısız bilgi kaybına neden olmayacak en kısa şekilde ayarlanmalıdır.

ANAHTAR KELİMELEER: Bilgisayarlı tomografi, Tarama uzunluğu, Hacimsel bilgisayarlı tomografi doz indeksi, Doz uzunluk çarpımı, Etkin doz.

ABSTRACT

OBJECTIVE: The aim of this study is to evaluate the scan length variability and the effect of the scan length on radiation dose parameters in consecutive thoracic and abdominal CT examinations.

MATERIAL AND METHODS: Patients who underwent consecutive thoracic (n = 85) and abdominal CT (n = 57) examinations between January 2018 and December 2018 were included in this study. Thirty-nine percent (n = 33) of the thoracic CT examinations and 51 % (n = 29) of the abdominal CT examinations were performed on women. CT radiation dose parameters were obtained retrospectively from *picture archiving communications system*. *Volume CT dose index* (CTDI_{vol}) and *dose length product* (DLP) values were recorded from the patient protocols. Effective dose (ED) and scan length (SL) were calculated. Consecutive thoracic and abdominal CT examinations were divided into two groups (first examination and second examination), and CT radiation dose parameters and SL were evaluated.

RESULTS: The mean age of patients in both thoracic and abdominal CT groups were 58±16 and 51±16 years old, respectively. There was no statistical difference between consecutive CT examinations in the relevant regions in terms of DLP and ED values (p> 0.05). CTDI_{vol} were similar between consecutive examinations in the thoracic CT group (p=0.724), whereas there was significant difference between consecutive examinations in the abdominal CT group in terms of CTDI_{vol} (p=0.042). The mean differences of SL in CT examinations were 3.3±2.6 cm for thoracic CT group and 3.1±2.5 cm for abdominal CT group. There was no significant difference in both consecutive thoracic and abdominal CT examinations in terms of SL (p> 0.05).

CONCLUSIONS: In consecutive thoracic and abdominal CT examinations, there was no difference in terms of SL that can affect DLP and ED. Although there is no difference in terms of SL between consecutive thoracic and abdominal CT examinations, SL must be adjusted as short as possible since it will not cause any loss in the diagnostic information in the region of interest.

KEYWORDS: Computed tomography, Scan length, Volume computed tomography dose index, Dose length product, Effective dose

Geliş Tarihi / Received: 23.05.2020

Kabul Tarihi / Accepted: 28.09.2020

Yazışma Adresi / Correspondence: Dr. Öğr. Üyesi ERAY ATLI

İstanbul Okan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Bölümü

E-mail: atlieray@gmail.com

Orcid No (Sırasıyla): 0000-0002-2639-9924, 0000-0001-6027-874X, 0000-0003-0622-2985, 0000-0001-7985-0734, 0000-0003-1622-7

GİRİŞ

Bilgisayarlı tomografi (BT), X ışını ile görüntü oluşturan bir modalite olup, acil ya da acil dışı hastalıkların tanı ve takibinde kullanılmaktadır.

Türkiye'de 2008 yılında 5.52 milyon olan BT sayısı 2015 yılında 13.68 milyona ulaşmıştır (1).

Yıllar içinde BT'nin artan kullanımı, X-ışını maruziyetine bağlı kanser gelişimi endişesini de artırmaktadır (2, 3). Amerika birleşik devletlerinde (ABD), BT tüm görüntüleme yöntemlerinin %12 sini oluşturmasına rağmen, popülasyonda medikal görüntüleme kaynaklı radyasyon maruziyetinin %50'sini oluşturmaktadır (4). Bilgisayarlı tomografinin yararlarına karşın, kullanımı sınırlandıran başlıca neden X ışınına bağlı radyasyon maruziyetidir. Bu nedenle, öncelikle BT'nin gereksiz kullanımından kaçınılmalı ve hastalar BT kaynaklı radyasyon maruziyetinin zararlı etkilerinden korunmalıdır (5 - 7). BT tetkikleri mümkün olan en düşük radyasyon dozunda ve kabul edilebilir tanısal kalitede elde edilmelidir. BT tetkiklerinde radyasyon dozunu azaltmak için tüp potansiyeli (kV) ve akımı (mA) modülasyonu, gürültü azaltma yöntemleri gibi çeşitli teknikler bildirilmiştir (8 - 10). Doz azaltma yöntemlerinden bir diğeri de oldukça basit bir yöntem olan doğru tarama uzunluğunun ilgili tarama bölümüne göre, ne eksik ne de fazla olacak şekilde, ayarlanmasıdır. Badawy ve ark. (11), BT'de doğru tarama uzunluğu ile her bir taramanın etkin dozu (*effective dose*, ED) potansiyel olarak 2 mSv'ye kadar azaltılabileceğini bildirmiştir. Bu çalışma ile amacımız ardışık toraks ve abdomen BT tetkiklerinde tarama uzunluğu değişkenliğini ve tarama uzunluğunun radyasyon dozu parametreleri üzerine etkisini değerlendirmektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hasta Verilerinin Toplanması

Merkezimizde, Ocak 2018 ve Aralık 2018 tarihleri arasında aynı hastaya ait ardışık toraks (n=85) ve abdomen BT (n=57) tetkikleri çalışmaya dahil edildi. BT radyasyon dozu parametreleri görüntü arşivleme iletişim sisteminden (*picture archiving communications system*, PACS) retrospektif elde edildi. Hacimsel BT doz indeksi (*Volume CT dose index*, CTDI_{vol}) ve doz uzunluk çarpımı (*dose length product*, DLP) değerleri

hasta protokolünden kaydedildi. ED, tetkik DLP değerinin ilgili anatomik bölgenin k katsayısı ile çarpılmasıyla hesaplandı (12). Tarama uzunluğu (TU), DLP'nin CTDI_{vol} değerine bölünmesi ile hesaplandı. Ardışık toraks ve abdomen BT tetkikleri kendi içinde (ilk tetkik ve ikinci tetkik olmak üzere) iki gruba ayrıldı.

Toraks ve Abdomen Bt Tetkiklerinin Çekim Parametreleri

Tetkikler 64 kesitli BT'de (*Optima CT 660, General Electric Medical Systems, Milwaukee, Wisconsin, ABD*) elde edildi. Toraks ve abdomen BT tetkiklerinin çekim parametreleri verildi (**Tablo 1**).

Tablo 1: Toraks ve abdomen BT tetkiklerinin çekim parametreleri

Parametreler	Toraks BT n=85	Abdomen BT n=57
Kesit kalınlığı (mm)	2,5	1,25
Dedektör kapsama mesafesi (mm)	40	40
Tüp akımı (reference noise index) (mAs)*	90-400 (15,86)	80-450 (15,86)
Tüp potansiyeli (kV)	120	120
Gantry rotasyon zamanı (s)	0,5	0,5

ETİK KURUL

İstanbul Okan Üniversitesi Etik Kurulundan retrospektif olarak alındı (2019/18) ve hasta onamından feragat edilmiştir.

İSTATİKSEL ANALİZ

Kalitatif değişkenler sayı ile ifade edildi. Kuantitatif değişkenlerin normal dağılım açısından değerlendirilmesi Kolmogorov-Smirnov testi ile yapıldı. Normal dağılmayan değişkenler için ortanca (min-maks) değerleri, normal dağılan değişkenler için ortalama \pm SS verildi. Bağımlı veri olan kantitatif değişkenlerin ilk ve ikinci tetkik grupları arasında karşılaştırılması eşleştirilmiş örneklem T testi veya Wilcoxon testi ile yapıldı. P değeri 0,05'in altında ise fark istatistiksel anlamlı kabul edildi. Analizler için SPSS v23.0 (IBM, Armonk, New York, Amerika) programı kullanıldı.

BULGULAR

Toraks BT tetkiklerinin % 39 (n=33)'u, abdomen BT tetkiklerinin % 51 (n=29)'i kadındı. Toraks ve abdomen BT'si elde edilen hastaların ortalama yaşı sırasıyla 58 ± 16 ve 51 ± 16 'dır. Ortanca CTDI_{vol}, DLP, ED ve ortalama TU değerleri verildi (**Tablo 2**).

Tablo 2: Ardışık toraks ve abdomen BT tetkiklerinin radyasyon dozu parametreleri ile tarama uzunluğunun gruplara göre dağılımı ve p değerleri

Parametre	İlk tetkik	İkinci tetkik	p
Toraks BT grubu			
CTDI _{vol} (mGy)	Ortanca (min-maks) 7,81 (3,26– 21,45)	7,96 (3,06–16,9)	0,724
DLP (mGy.cm)	Ortanca (min-maks) 290 (114,2– 875,3)	296,5 (95,4– 647,8)	0,96
ED (mSv)	Ortanca (min-maks) 4,06 (1,6– 12,25)	4,15 (1,34–9,07)	0,94
TU (cm)	Ortalama ± SS 38 ± 3,77	38 ± 3,94	0,87
Abdomen BT grubu			
CTDI _{vol} (mGy)	Ortanca (min-maks) 8,6 (3,44– 22,03)	8,64 (3,8–22,48)	0,042
DLP (mGy.cm)	Ortanca (min-maks) 495 (166,8– 1428,1)	456 (142,3– 1276,3)	0,084
ED (mSv)	Ortanca (min-maks) 7,42 (2,5– 21,42)	6,84 (2,14– 19,15)	0,084
TU (cm)	Ortalama ± SS 54 ± 5,72	53 ± 6,18	0,29

Her iki tetkik bölgesinde ardışık BT tetkikleri arasında DLP ve ED değerleri arasında istatistiksel fark saptanmadı ($p>0,05$). CTDI_{vol} değeri toraks BT grubunda anlamlı fark göstermezken, abdomen BT grubunda ardışık tetkikler arasında anlamlı fark bulundu ($P=0,042$). Tarama uzunluğunun tetkikler arasındaki ortalama farkı toraks BT için $3,3 \pm 2,6$ cm, abdomen BT için $3,1 \pm 2,5$ cm olarak hesaplandı. Her iki tetkik bölgesinde tarama uzunluğu ardışık tetkikler arasında anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

TARTIŞMA

Bu çalışma ile amacımız ardışık toraks ve abdomen BT tetkiklerinde tarama uzunluğu açısından farklılık varlığı ve tarama uzunluğu değişkenliği değerlendirmektir.

Merkezimizde tarama alanı toraks BT'lerde supraklaviküler fossa ve böbreklerin orta kesimleri arasında iken, abdomen BT'lerde akciğer bazalleri ile inguinal bölge arasındadır. Çalışmamızda ortalama TU değeri toraks BT'lerde ilk ve ikinci tetkik grubunda 38 cm, abdomen BT'lerde ilk tetkik grubunda 54 cm ve ikinci tetkik grubunda 53 cm'dir. Tarama uzunluğunun aynı hastanın ardışık tetkikleri arasındaki ortalama farkı toraks BT için 3,3 cm, abdomen BT için 3,1 cm olarak hesaplandı. Bununla beraber her iki tetkik bölgesinde tarama uzunluğu ardışık tetkikler arasında anlamlı farklılık göstermemektedir.

BT tetkiklerinde amaç, öncelikle tanısal kalitede mümkün olan en düşük doz parametreleri ile görüntüleme yapılmasıdır. Bu prensip "*as low as reasonably achievable*" (ALARA) olarak bilinir.

Bir BT tetkikine ait radyasyon dozu parametreleri CTDI_{vol} ve DLP olup, BT cihazı tarafından has-

ta protokolünde verilir. Üçüncü bir radyasyon dozu parametresi olan etkin doz (*effective dose*, ED) ise radyasyonun biyolojik etkilerini yansıtır ve hesaplanır. CTDI_{vol}, DLP ve ED'nin birimleri sırasıyla miligray (mGy), miligray.cm (mGy.cm), and miliSievert (mSv)'tir. Bu üç parametre ile BT tetkiklerinin radyasyon dozu karşılaştırma ve yorum yapmak için kullanılabilir.

CTDI_{vol}, başlıca BT cihazı tarafından hastaya verilen radyasyonun yoğunluğunu gösterir ve hastanın ne kadar radyasyona maruz kaldığı anlamına gelmez. Referans olarak alınan 16 veya 32 cm'lik bir silindirik fantomda ortalama kesit başına radyasyona maruziyetini ifade eder.

CTDI_{vol}, hasta boyutları ile ilgili değildir, DLP ise CTDI_{vol} ve tarama uzunluğunun çarpımıdır. Bu nedenle DLP, BT tetkiklerinde verilen toplam radyasyon miktarını ifade eder. ED bir diğer radyasyon dozu parametresi olup, tüm organların maruz kaldığı eşdeğer dozu ifade eder. Basitçe ED radyasyonun biyolojik etkilerini yansıtır ve maruz kalınan radyasyon dozlarını karşılaştırılabilir bir forma sokar. BT'nin radyasyon dozunun diğer radyolojik tetkikler, doğal arka plan maruziyetleri (*natural background exposures*) ile karşılaştırılmasını sağlar. Örneğin bir arka ön akciğer radyografisinin ED değeri 0,05 mSv iken, bir toraks BT tetkikinin ED değerinin 5 mSv olması (13). ED, şu denklemlerle hesaplanır: $E = k \times DLP$. İlgili denklemlerde k faktörü BT tetkiklerinde taranan ilgili anatomik bölge için spesifik bir katsayıdır. 120 kV'de elde edilmiş BT taramaları için bu yöntem ile ED tahmini altın standart organ dozu bazlı tekniğe göre, % 15 değişkenlik gösterdiği bildirilmiştir (14).

Badawy ve ark. (11) çalışmasında tarama uzunluğunda 10 cm'lik bir artış, ED değerinde beyin BT'de %250, lomber BT'de % 46, toraks ve abdomen BT tetkiklerinde %15 oranında artışa neden olmuş. Badawy ve ark. (11) çalışmasında TU toraks BT'lerde 34,1 cm iken, abdomen BT'lerde 50,1 cm'dir. Sing ve ark. (15) ise median TU toraks BT'lerde 33 cm iken, abdomen BT'lerde 46 cm olarak bildirilmiştir. Kanal ve ark. (16) tarafından yapılan başka çalışmada ise median TU toraks BT'lerde 35 cm, abdomen BT'lerde 50 cm'dir. Çalışmamızın toraks ve abdomen BT tetkiklerinin mean TU değerleri literatür verilerine göre daha yüksektir, toraks ve abdomen

BT tetkiklerimizde daha kısa TU değeri ile dozda azalma mümkündür. Ortanca CTDI_{vol} ve DLP değerleri ilk ve ikinci tetkik gruplarında toraks BT'lerde yaklaşık 8 mGy ve 300 mGy.cm; abdomen BT'lerde 8,6 mGy ve yaklaşık 500 mGy.cm'dir. Çalışmamızdaki toraks ve abdomen BT tetkiklerinin ortalama TU değerlerinin literatüre göre yüksek olmasına rağmen, bu değerler Kanal ve ark. (16) 'nın çalışması ile karşılaştırıldığında daha düşüktür (ortanca CTDI_{vol} ve DLP değerleri toraks BT'lerde 10 mGy ve 347 mGy.cm; abdomen BT'lerde 13 mGy ve 615 mGy.cm). Ardışık tetkikler arasında CTDI_{vol} değeri açısından toraks BT grubunda anlamlı fark bulunmazken, abdomen BT grubunda anlamlı fark bulundu. Ancak ortanca CTDI_{vol} değeri ilk ve ikinci tetkik grubunda benzerdir (8,6 & 8,64 mGy). Ayrıca her iki grup arasında DLP ve ED açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Çalışmamızda iki limitasyon vardır. Birincisi, çalışmanın tek merkezli olması ve elde edilen toraks ve abdomen BT tetkiklerinin tek BT cihazı ile elde edilmesidir. İkincisi, toraks ve abdomen BT tetkiklerinin çekimi toplam sayısı 13 olan ve sürekli rotasyon halinde olan radyoloji teknikleri tarafından yapılmaktadır. Bu nedenle, her ne kadar da ilgili tetkiklerde tarama alanı belli olmasına rağmen, tarama uzunluğunu belirlemede kişiden kişiye farklılık kaçınılmazdır.

SONUÇ

Çalışmamızda toraks ve abdomen BT tetkiklerinin TU değerleri literatüre göre daha yüksektir, DLP ile ED değerine artışa neden olmaktadır. Ardışık toraks ve abdomen BT tetkiklerinde, tarama uzunluğu açısından DLP ve ED'ye etki edecek bir farklılık saptanmadı. Ardışık tetkiklerde TU açısından fark saptanmamasına rağmen, BT çekimlerinde TU taranan anatomik bölgede tanısal bilgi kaybına neden olmayacak en kısa şekilde ayarlanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Schmid D. Computed tomography (CT) scan examinations in Turkey 2008-2015. 2018; Available from: <https://www.statista.com/statistics/862506/computed-tomography-scan-examinations-in-turkey/>. Erişim 18.05.2020.
2. Berrington de Gonzalez A, Darby S. Risk of cancer from diagnostic X-rays: estimates for the UK and 14 other countries. *Lancet* 2004;363:345-51.

3. Pearce MS, Salotti JA, Little MP, et al. Radiation exposure from CT scans in childhood and subsequent risk of leukaemia and brain tumours: a retrospective cohort study. *Lancet* 2012;380:499-505.
4. Schauer DA, Linton OW. NCRP Report No. 160, Ionizing Radiation Exposure of the Population of the United States, medical exposure--are we doing less with more, and is there a role for health physicists? *Health Phys* 2009;97:1-5.
5. Schauer DA, Linton OW. National Council on Radiation Protection and Measurements report shows substantial medical exposure increase. *Radiology* 2009;253:293-6.
6. IAEA. International basic safety standards for protection against ionizing radiation and for the safety of radiation sources. International Atomic Energy Agency. 1996 (Safety Series No:115).
7. Santos J, Foley S, Paulo G, McEntee MF, Rainford L. The establishment of computed tomography diagnostic reference levels in Portugal. *Radiat Prot Dosimetry* 2014;158:307-17.
8. Kalra MK, Maher MM, Toth TL, et al. Strategies for CT radiation dose optimization. *Radiology* 2004;230:619-28.
9. McCollough CH, Bruesewitz MR, Kofler JM, Jr. CT dose reduction and dose management tools: overview of available options. *Radiographics* 2006;26:503-12.
10. Strauss KJ, Goske MJ, Kaste SC, et al. Image gently: Ten steps you can take to optimize image quality and lower CT dose for pediatric patients. *AJR Am J Roentgenol* 2010;194:868-73.
11. Badawy MK, Galea M, Mong KS, U P. Computed tomography overexposure as a consequence of extended scan length. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2015;59:586-9.
12. Christner JA, Kofler JM, McCollough CH. Estimating effective dose for CT using dose-length product compared with using organ doses: consequences of adopting International Commission on Radiological Protection publication 103 or dual-energy scanning. *AJR Am J Roentgenol* 2010;194:881-9.
13. Huda W, Mettler FA. Volume CT dose index and dose-length product displayed during CT: what good are they? *Radiology* 2011;258:236-42.
14. McCollough CH. Patient dose in cardiac computed tomography. *Herz* 2003;28:1-6.
15. Singh R, Szczykutowicz TP, Homayounieh F, et al. Radiation Dose for Multiregion CT Protocols: Challenges and Limitations. *AJR Am J Roentgenol* 2019;213:1100-6.
16. Kanal KM, Butler PF, Sengupta D, Bhargavan-Chatfield M, Coombs LP, Morin RL. U.S. Diagnostic Reference Levels and Achievable Doses for 10 Adult CT Examinations. *Radiology* 2017;284:120-33.

HASTANEMİZDE UYGULANAN LAPAROSKOPİK OBEZİTE CERRAHİSİ VAKALARININ GERİYE DÖNÜK DEĞERLENDİRİLMESİ

RETROSPECTIVE EVALUATION OF LAPAROSCOPIC OBESITY SURGERY CASES APPLIED IN OUR HOSPITAL

Elif BÜYÜKERKMEYEN¹, Tunzale YAVUZ¹, Ömer SERT¹, Elif DOĞAN BAKI¹, Murat AKICI²,
Ahmet YÜKSEK¹, Remziye Gül SIVACI¹

¹Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Ana Bilim Dalı

²Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Ana Bilim Dalı

ÖZ

AMAÇ: Bu çalışmada hastanemizde laparoskopik obezite cerrahisi uygulanan hastaların retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM: Şubat 2014 ve Aralık 2018 arasında tek hekim tarafından obezite cerrahisi uygulanan olguların dosyaları incelendi. Demografik özellikler, postoperatif komplikasyonlar, hastane kalış süresi, postoperatif taburculuk, mortalite kaydedildi.

BULGULAR: 4 yıllık bir süreçte toplam 89 hasta opere edildi. Hastaların yaş ortalamaları $41 \pm 11,44$, ortalama beden kitle indeksleri (BKI) $46,26 \pm 6,74$ idi. Hastaların 66'sı kadın, 23'ü erkekti ve bunların % 44,9'unda ek hastalık mevcuttu. Hastaların %9'u zor entubasyon (fiberoptik bronkoskop ile entübe edilen) olup %67,4'ü servise çıkarken, %32,6'sı yoğun bakıma çıkarılmıştır. Yoğun bakım ihtiyacı BKI 50'nin üzerinde olan hastalarda anlamlı bir şekilde yüksekti ($p=0,011$). Hastaların %9'unda postoperatif komplikasyon görülürken, %2,2'sinde mortalite görülmüştür. Hastaların cerrahi süre ortalamaları $120,09 \pm 68,09$ dakika olup hastane kalış süreleri $6,76 \pm 4,62$ gün idi.

SONUÇ: Obezite beraberindeki hastalıklar nedeniyle kronik ilerleyici ve hayatı tehdit eden bir hastalıktır. Literatürle de uyumlu olarak hastaların çoğunluğunun kadın olması ve yaş ortalamaları düşük olmasına rağmen, %44,9'unda ek hastalık olması bunun göstergesidir. Laparoskopik sleeve gastrektomi uygulanan hastaların perioperatif anestezi ve cerrahi uygulamalarının, hasta sonuçlarının ve komplikasyonların incelenmesinin başarı oranının artırılmasında önemli olacağı kanaatindeyiz.

ANAHTAR KELİMELER: Laparoskopi, Obezite, Anestezi

ABSTRACT

OBJECTIVE: It was aimed to retrospectively investigate the patients undergoing laparoscopic obesity surgery in our hospital in the study.

MATERIAL AND METHODS: We analyzed patients' data who underwent laparoscopic obesity surgery by a single surgeon between February 1, 2014, and December 1, 2018. Demographic features, postoperative complications, hospital stay, postoperative discharge, and mortality were recorded.

RESULTS: A total of 89 patients, were operated over a 4 - years period. The mean age of the patients was 41 ± 11.44 , and the mean Body Mass Indexes (BMI) were 46.26 ± 6.74 . Sixty-six of the patients were female and 23 were male and 44.9 % of our patients had an additional disease. Nine percent of the patients had difficult intubation (intubated via fiberoptic bronchoscope), 67.4 % of the patients were sent to the surgery ward, 32.6 % were sent to the intensive care unit. Patients requiring intensive care unit was significantly higher in patients with BMI above 50 ($p = 0.011$). Nine percent of the patients had at least one postoperative complication whereas mortality was seen in 2.2 % of them. The mean surgery time of the patients was 120.09 ± 68.09 minutes and the mean hospital stay was 6.76 ± 4.62 days.

CONCLUSIONS: Obesity is a chronic progressive and life-threatening disease due to the accompanying diseases. In accordance with the literature, although the majority of patients are women and their average age is low, 44.9% of them have an additional disease. We believe that the examination of perioperative anesthesia and surgical practices, patient results, and complications will be important in increasing the success rate of patients undergoing laparoscopic sleeve gastrectomy.

KEYWORDS: Laparoscopy, Obesity, Anesthesia

Geliş Tarihi / Received: 02.07.2020

Kabul Tarihi / Accepted: 28.09.2020

Yazışma Adresi / Correspondence: Doç.Dr.Elif DOĞAN BAKI

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Ana Bilim Dalı

E-mail: elifbaki1973@gmail.com

Orcid No (Sırasıyla): 0000-0001-9644-2185, 0000-0002-6750-2967, 0000-0002-5189-0029, 0000-0002-3861-8442, 0000-0002-7529-2971, 0000-0002-7303-6034

GİRİŞ

Obezite vücut ağırlığının ideal kilodan fazla olması olarak tanımlanır ve beden kitle indeksi (BKI) ile değerlendirilir. Hipertansiyon, Tip II diyabet ve kardiyak hastalıklar başta olmak üzere birçok hastalık ile de yakından ilişkilidir. Özellikle gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde obezite, giderek yaygınlaşmaktadır.

Dünya Sağlık Örgütü 2015 yılında yayınladığı raporda obeziteden yüksek gelirli ülkeler için endemi olarak bahsetmektedir (1). 2017 yılında ise bir çalışmaya göre küresel bir pandemi haline dönüşmüştür (2). Obezite tedavisi diyet ve egzersiz programları ile başlansa da tedavide cerrahinin yeri artmaktadır. Sonuç olarak da son yıllarda obezite cerrahisi günlük anestezi pratiğinde daha fazla yer almaya başlamıştır ve obez hastalar yoğun bakımda yatırılan hastaların yaklaşık %25'ini oluşturmaktadır (3, 4).

Obez hastalar, birçok açıdan idame tekniklerin uygulanması daha zor olduğu ve ek hastalıkla ile artmış riskler arttığı göz önüne alındığında, anestezi sırasında dezavantajlıdır. Bu nedenle obezitenin ortaya koyduğu patofizyolojik değişiklikleri ve ayrıca bariatrik cerrahi bağlamında anestezi sonuçlarını anlamak, sonuçların mümkün olduğunca başarılı olabilmesi için özellikle önem kazanmaktadır. Bu sebeple klinikler verdikleri hizmetleri iyileştirmek ve küresel olarak kıyaslamak amacıyla bariatrik cerrahi tecrübelerini paylaşmaktadır. Obezite cerrahisi uygulayan merkez sayısı artmakta ve anestezi uzmanlarının de bu alanda tecrübeleri yıllar içerisinde artmaktadır.

Türk Endokrin ve Metabolizma Derneği 2014 yılında obezite tanı ve tedavi Kılavuzunu ve 2018 yılında Bariatrik Cerrahi Kılavuzunu yayınlamıştır (5 - 7).

Türk Anestezi ve Reanimasyon Derneği de bu alanda yayınlar ve toplantılar ile konuyu güncel tutmaktadır. Dünya genelinde obezitenin giderek daha fazla görülmesiyle, obez hastalar, ameliyathanelerde doktorlar için giderek daha zorlu hasta grupları olacaktır. Bu nedenler ile bu çalışmada laparoskopik obezite cerrahisi uygulanan hastaların retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi etik kurul onayı ve hastane arşivleri kullanım izni alındıktan sonra, Şubat 2014 ve Aralık 2018 arasında tek hekim tarafından laparoskopik obezite cerrahisi uygulanan olguların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Hastaların preoperatif testleri, ek hastalıkları, yaş, cinsiyet ve Beden Kitle İndeksi (BKI) gibi demografik özellikleri, American Society of Anesthesiologists (ASA) skoru, intraoperatif olarak zor entubasyon varlığı, anestezi ve cerrahi süresi, laparoskopik cerrahiden açık cerrahiye geçiş insidansı kaydedildi. İntraoperatif ve postoperatif mortalite oranları, hastanede kalış, tekrar operasyon ihtiyacı insidansı, komplikasyonlar gibi veriler de kaydedilerek incelendi. Elde edilen veriler ayrıca güncel literatür ile karşılaştırıldı. Hastaların elektronik dosyaları ve arşiv dosyası üzerinden yapılan taramada dosyası bulunamayan hastalar, demografik verileri, anestezi ve servis takip formları bulunamayan hastalar çalışmaya alınmadı.

İSTATİKSEL ANALİZ

IBM SPSS vs 18.0 (IBM Corp, Statistical Package for the Social Sciences, Chicago US) programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistiksel yöntemler frekans, yüzde ve ortalama olarak verildi. Bu verilerin normal dağılıma uygunluğunun araştırılmasında Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. Normal dağılıma uygun verilerin analizinde T-test ve tek yönlü ANOVA, normal dağılıma uygun olmayan verilerin analizinde Mann-Whitney U test ya da Kruskal Wallis Testi, kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki-Kare testi kullanıldı. $P < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

ETİK KURUL

Çalışmamıza Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 03.04.2020 tarih ve 2011/KAEK-2 kod numaralı, 2020/160 sayılı etik kurul kararı ile onay alınmıştır.

BULGULAR

Bu çalışmada Şubat 2014 ve Aralık 2018 arasında 4 yıllık bir süreçte opere edilmiş ASA2-ASA3

toplam 89 hastanın verileri incelendi. Hastaların yaş ortalamaları $41 \pm 11,44$, ortalama beden kitle indeksleri $46,26 \pm 6,74$ olarak bulundu. Çalışma hastalarımızın % 66'sı kadın, % 23'ü erkek (Tablo 1).

Tablo 1: Hastaların demografik özellikleri, cerrahi süre, hastane kalış süresi

Parametre	Değerler
Yaş, yıl	$41 \pm 11,44$
Cinsiyet, n (%)	66 (74,2)
Kadın	23 (25,8)
Erkek	
Vücut ağırlığı, kg	$124,78 \pm 18,97$
Boy, cm	$164,28 \pm 8,38$
Beden kitle indeksi, kg/m ²	$46,26 \pm 6,74$
ASA, n (%)	
ASA I	13 (14,6)
ASA II	2 (68,5)
ASA III	12 (13,5)
ASA IV	3 (3,4)
Ek hastalık, n (%)	40 (44,9)
Var	49 (55,1)
Yok	
Cerrahi süre, dakika	$120,09 \pm 68,09$
Hastanede kalış süresi, gün	$6,76 \pm 4,62$
Laparoskopiden Açık Cerrahiye geçiş, n (%)	4 (4,5)
Evet	85 (95,5)
Hayır	

ASA; American Society of Anesthesiologists veriler hasta sayısı (yüzde), ortalama \pm standart sapma olarak belirtilmiştir.

Tüm hastalarda uygulanan laparoskopik obezite cerrahileri sleeve gastektomi yöntemi ile yapılmıştı. Hastaların cerrahi süre ortalamaları $120,09 \pm 68,09$ dakika olup hastane kalış süreleri $6,76 \pm 4,62$ gün idi. Toplamda 4 hastada laparoskopik cerrahiden açık cerrahiye geçildi (Tablo 1).

Hastalar BKİ'lerine göre 35-40, 41-50 ve BKİ >50 olarak sınıflandırılıp postoperatif komplikasyon, taburculuk, ve mortaliteleri değerlendirildi (Tablo 2).

Tablo 2: Hastaların beden kitle indekslerine göre postoperatif komplikasyon, taburculuk, mortalite, zor entubasyon dağılımı

	BKİ: 35-39 (n=11)	BKİ: 40-49 (n=55)	BKİ>50 (n=23)	Toplam (n=89)	p'
Postoperatif taburculuk, n (%)					
Servis	7	43	10	60 (67,4)	0,011
Yoğun bakım,	4	12	13	29 (32,6)	
Mortalite, n (%)					
Yok	11	55	21	87 (97,8)	0,053
Var	0	0	2	2 (2,2)	
Postoperatif komplikasyon, n (%)					
Yok	10	51	20	81 (91)	0,302
Var	1	4	3	8 (9)	
Zor entubasyon, n (%)					
Yok	11	50	20	81 (91)	0,461
Var	0	5	3	8 (9)	
Tekrar ameliyata alınma, n (%)					
Evet	0	0	2	2 (2,2)	0,232
Hayır	11	55	23	87 (97,8)	
Postoperatif komplikasyon, n (%)					
Yok	10	51	20	81 (91,9)	0,302
Var	1	4	3	8 (9)	

BKİ; Beden Kitle İndeksi, *Ki-kare, veriler hasta sayısı (yüzde) olarak belirtilmiştir.

Hastaların % 9'u zor entubasyon (fiberoptik laringoskopi aracılığı ile entübe edilen) olup % 67,4'ü servise çıkarken, % 32,6'sı operasyon sonunda yoğun bakımda takip edilmiştir. Hastalar yoğun bakım öncesi veya yoğun bakımda ekstube edilebildikleri için entübe çıkan hasta sayıları dikkate alınmadı. BKİ 50'nin üzerinde olan hastalarda yoğun bakım ihtiyacı anlamlı bir şekilde yüksekti ($p=0,011$, Tablo 2). Cerrahi

ve anesteziye bağlı ortalama mortalite oranı % 2.2 olarak bulundu ($p=0,053$, Tablo 2). Mortalite gerçekleşen 2 hastada da BKİ 50'nin üzerinde olarak izlendi. Hastaların % 91'inde postoperatif komplikasyon gelişmedi ($p=0,302$, Tablo 2).

Tüm hastalarda anestezi indüksiyonu 2 - 3 mg/kg propofol ve 1 mcg/kg fentanil ile idamesi ise sevofluran 1 MAC ve 30 dakika aralıklı 50mcg fentanil bolusları ile yapılmıştı. Nöromuskuler bloker olarak rokuronyum uygulanmıştı. Antagonizmada ise ekstübe edilen hastalarda ideal vücut ağırlığına göre 4 mg/kg sugammadex uygulanmıştı.

Tekrar operasyona alınan iki hastada (% 2.2) sebep anastomoz kaçağı olarak belirtilmişti. Bu iki hastanın takiplerinde postoperatif gelişen cerrahi komplikasyonları nedeniyle mortalite gerçekleşmişti. Anestezi işlemlerine bağlı mortalite veya intraoperatif mortalite gözlenmedi.

Tüm hastaların % 44,9'unda en az bir ek hastalık mevcuttu. En sık görülen hastalıklar hipertansiyon (%34), tip 2 diyabet (%22) ve obstruktif uyku apnesiydi (%20).

TARTIŞMA

Obezite beraberinde getirdiği hastalıklar nedeniyle kronik ilerleyici ve hayatı tehdit eden bir hastalıktır. BKİ 30'un üstündeki hastalar obez olarak kabul edilmekle beraber 25 - 30 arasındaki hastalarda fazla kilolu olarak kabul edilir. Bu grup da ilerde obez olmaya adaydır. Obez hastalarda anestezi uzmanları için zorluk oluşturan bazı değişiklikler vardır. Bunlar fizyolojik değişiklikler (solunum ve kardiyovasküler), anestezi ilaçlarla dozlama, intraoperatif anestezi yönetimi (izleme, anestezi seçimi, indüksiyon, indüksiyon, hava yolu yönetimi, hasta konumlandırma, anestezi idamesi, ventilasyon yönetimi, sıvı yönetimi, ekstübasyon), postanestezi bakım ünitesi yönetimi (izleme, ventilasyon, ağrı ve anksiyete yönetimi,) olarak sıralanabilir (2). Düşük akciğer hacimleri ventilasyon perfüzyon bozukluğu, apne ve ventilasyon güçlüğü gibi anestezi indüksiyonundan başlayan birçok zorluk oluşturur (8).

Hastalar kronik olarak hipoventilasyonla gelebilir. Bu durum obezite hipoventilasyon sendromu olarak da bilinir (9). Bu hastaların anestezi

yönetiminde için farklı stratejiler oluşturmak gerekebilir. Farklı stratejilerin başarısı açısından da obezite cerrahilerinin geriye dönük incelenmesi önemli bir konudur. Obez hastalarda anestezi öncesi dönemden taburculuğa kadar her adım farklılıklar gerektirmektedir. Obezite tedavisinde diyet, egzersiz, medikal tedaviler sonunda başarısız olunması halinde cerrahi tedavi bir endikasyon haline gelmektedir. Literatüre göre obez hastalarda perioperatif solunumsal ve cerrahi komplikasyon oranlarının normal popülasyona göre yüksek olması hastaların daha dikkatli ve seçilmiş olmasını gerektirmektedir (2). Buchwald ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada obezite cerrahilerinde ortalama BKM 49 iken bizim hastalarımızda BKM 46 bulundu (10). Hastaların beden kitle indeksine göre düşük BKM ile operasyona alınması belkide hastaların obezite cerrahisi için biraz erken alınmasının göstergesi olabilir. Bu durumun hastalar üzerinde kar zarar dengesi ise tartışılmaya değerdir. Yine aynı çalışmada hastalarda tip 2 diyabet, uyku apnesi, hiperlipidemi gibi önemli sorunlarda %76 oranında bir gerileme gösterilmiştir (11). Obezite cerrahisinde artan başarı oranlarının da göz önünde bulundurulması hastalarda cerrahi seçeneğin daha erken düşünülmesi belki de bir seçenek olabilir (10).

Obezite cerrahisinde Roux-en-Y gastrik bypass ve Laparoskopik Sleeve Gastrektomi olarak iki yaklaşım güncel olarak daha sık uygulanmaktadır. Lakdawala ve ark. yaptığı bir çalışmaya göre sleeve gastrektomi işlemleri daha başarılı görünmektedir. Bizim hasta grubumuzun tamamına aynı cerrah tarafından laparoskopik sleeve gastrektomi işlemi uygulanmıştı (12).

Yılmaz ve ark.'nın 2010 yılında yapmış olduğu bir değerlendirmede obezite cerrahisi hastalarının ortalama yaşı erkeklerde 28, kadınlarda 30 olarak bulunmuştu (13). Bu oran ülkemizde yapılmış farklı çalışmalarda 37 ve 38 olarak bulunmuştu. Bizim çalışmamızda ise yaş ortalaması 41 olarak hesaplandı (14). Obezite cerrahisi için üst yaş limiti belirtilmemiştir. Amerikan bariatrik cerrahi mükemmeliyet merkezinin verilerine göre artık geriatric hastalar bile bir bariatrik cerrahi adaydır. Bu çalışmada 65 yaş üzerinde hastalarda ortalama günlük 8 ilaç kullanır iken cerrahiden bir yıl sonra bu sayı anlamlı şekilde

de azalmıştı. Cerrahiye bağlı bir yıllık mortalite ise % 1.3 olarak hesaplandı. Bu veriler bariatrik cerrahinin her yaşta yapılabileceğini ve erken cerrahinin ek hastalıkların azaltılması açısından düşünülmesi gerektiğini işaret edebilir. Bununla beraber hastalarda yaş ve BKM değerlerinden hangisinin cerrahiye karar vermede daha önemli olduğu halen üzerinde durulması gereken bir konudur (15).

2004 yılında yapılmış bir çalışmada obezite cerrahisinde kadın hastaların oranı % 72 iken bizim çalışmamızda bu oran % 66 olarak bulundu. Diğer çalışmalarda da bu oran sıklıkla % 72 - 78 arasında değişmektedir (10). Toplumda erkek obez sayısı artsa da halen en sık kadınlar obezite cerrahisine ihtiyaç duymaktadır. Obezite cerrahisi için ortalama mortalite kaynaklara göre değişmekle beraber % 0,3 olarak hesaplanmıştır. Bizim çalışma grubumuzda mortalite % 2,2 olarak hesaplandı. Mortalite BKM, hastanede kalış, cinsiyet gibi faktörlerle değişmezken komplikasyon gelişen hastalarda daha yüksek olarak gözlemlendi. Çalışma hastalarımızda zor entübasyon varlığı da BKM ile değişmedi. Ancak % 9 gibi yüksek bir oranla fiberoptik entübasyon ihtiyacı olan zor entübasyon gözlemlendi.

Anestezi komplikasyonları bizim çalışma grubumuzda erken dönem mortaliteyi etkilememiştir. Son yıllarda kullanımı artan sugammadex ile nöromusküler bloğun geriye çevrilmesi de obezite de postoperatif solunumsal komplikasyonları azaltmıştır. Ayrıca operasyon odası kullanım süresini de kısaltmıştır (16). Bu faktörlerin anestezi açısından başarı oranını arttırdığı görünmektedir. Çalışmamızda bazı durumlar ise kısıtlılık olarak sayılabilir; Çalışmamızın tek merkezli olması bu sonuçların ve oranların ülkemiz ya da dünya geneline uygulanmasını kısıtlayabilir. Hastalarda önemli bir etken olan analjezi ve uygulanan cerrahinin başarısında önemli bir etken olan uzun dönem mortalite bizim çalışmamızda değerlendirilemedi. Ayrıca tüm işlemlerde sleeve gastrektomi uygulanmış olması sebebiyle farklı tekniklerin üstünlükleri de burada kıyaslanamamıştır. Ancak elde edilen verilerin literatürdeki farklı çalışmalar ile kıyaslanmasının bu önemli alandaki anestezi deneyimimize katkısı olacağı kanaatindeyiz. Koffmann ve ark. yaptığı bir çalışmada bariatrik cerrahilerde % 62

ile en sık nörolojik komplikasyon nöropatidir (17). Bu durum bizim çalışma grubumuzda ölçülmemiş bir parametredir. Hastalar operasyon sonrası dönemde fiziksel, metabolik ve psikolojik olarak hızlı bir değişim göstermektedirler bu nedenle geç dönemde anestezi veya cerrahi işlem kaynaklı etkilerin ölçülmesi de zor görünmektedir. Bu nedenlerle obezitenin ortaya koyduğu patofizyolojik değişiklikleri ve ayrıca bariatrik cerrahi bağlamında anestezi sonuçlarını anlamak, literatür ile kıyaslanmış verileri değerlendirmek ve sonuçların mümkün olduğunca daha başarılı olabilmesi için özellikle önem kazanmaktadır.

Sonuç olarak; Laparoskopik sleeve gastrektomi uygulanacak hastaların perioperatif anestezi ve cerrahi uygulamalarının, hasta sonuçlarının ve komplikasyonların incelenmesinin başarı oranının artırılmasında önemli olacağı kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

1. World Health Organization. Interim Report of the Commission on Ending Childhood Obesity. World Health Organization. 2015. doi:ISBN 978 92 4 151006 6. (İnternet) <https://www.who.int/end-childhood-obesity/commission-ending-childhood-obesity-interim-report.pdf?ua=>. Erişim Tarihi: 04.06.2020.
2. Rajendram R, Khan MF, Preedy VR. Metabolism and Pathophysiology of Bariatric Surgery: Nutrition, Procedures, Outcomes and Adverse Effects. In: Anesthesia for Bariatric Surgery. 1st edition, London;2017; 637-55.
3. Hossain P, Kawar B, El Nahas M. Obesity and diabetes in the developing world. A growing challenge. N Engl J Med 2007;356(3):213 - 5.
4. Sağlık ve Sosyal Bakım Bilgi Merkezi. İngiltere Sağlık Araştırması - 2012 trend tabloları. Londra: Sağlık ve Sosyal Bakım Bilgi Merkezi, 2013. (İnternet) <http://www.hscic.gov.uk/catalogue/PUB13219>. Erişim Tarihi: 04.06.2020.
5. Türk Endokrin ve Metabolizma Derneği, Obezite tanı ve tedavi klavuzu. http://www.temd.org.tr/admin/uploads/tbl_gruplar/20180525144116-2018-05-25tbl_gruplar144108.pdf.
6. Sabuncu T, Kiyici S, Eren MA, et al. Summary of Bariatric Surgery Guideline of the Society of Endocrinology and Metabolism of Turkey. Turkish Journal of Endocrinology & Metabolism 2017; 21(4): 140-7.
7. Türk Endokrin ve Metabolizma Derneği, Bariatrik Cerrahi Klavuzu. (İnternet) http://www.temd.org.tr/admin/uploads/tbl_gruplar/20180618095001-2018tbl_gruplar1b2cd981a1.pdf. Erişim Tarihi: 04.06.2020.
8. Pelosi P, Croci M, Ravagnan I, et al. The effects of body mass on lung volumes, respiratory mechanics, and gas exchange during general anesthesia. Anesth Analg 1998; 87 (3): 654-60.
9. Chau EHL, Mokhlesi B, Chung F. Obesity hypoventilation syndrome and anesthesia. Sleep Med Clin 2013; 8 (1): 135-47.
10. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, et al. Bariatric surgery: A systematic review and meta-analysis. J Am Med Assoc 2004; 292: 1724-37.
11. Candiotti K, Sharma S, Shankar R. Obesity, obstructive sleep apnoea, and diabetes mellitus: anaesthetic implications. Br J Anaesth. 2009; 103 (suppl_1): i23-i30.
12. Lakdawala MA, Bhasker A, Mulchandani D, et al. Comparison between the results of laparoscopic sleeve gastrectomy and laparoscopic roux-en-y gastric bypass in the Indian population: A retrospective 1 year study. Obes Surg 2010; 20(1): 1-6.
13. Yılmaz A, Taşpınar V, Sakçak I, et al. Bariatric surgery and anesthesia/a retrospective study. Türkiye Klin J Med Sci 2012; 32 (1) : 24-31.
14. Tuncalı B, Özvardar PY, Ayhan A, et al. Retrospective evaluation of patients who underwent laparoscopic bariatric surgery. Turk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Dern Derg 2018;46(4): 297-304.
15. O'Keefe KL, Kemmeter PR, Kemmeter KD. Bariatric surgery outcomes in patients aged 65 years and older at an American society for metabolic and bariatric surgery center of excellence. Obes Surg 2010; 20: 1199-1205.
16. Carron M, Veronese S, Foletto M, et al. Sugammadex allows fast-track bariatric surgery. Obes Surg 2013; 23 (10): 1558-63.
17. Koffman BM, Greenfield LJ, Ali II, et al. Neurologic complications after surgery for obesity. Muscle and Nerve 2006; 33 (2): 166-76.

DOĞUMDA KORDON KANINDA KURŞUN VE KADMIYUM DÜZEYLERİ

LEAD AND CADMIUM LEVELS IN CORD BLOOD AT BIRTH

SONGÜL ŞİMAR¹, Nazan KARAHAN²

¹Karabük Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ameliyathane Birimi
²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ebelik Bölümü

ÖZ

AMAÇ: Gebelikte kurşun ve kadmiyum maruziyeti anne ve bebek üzerinde olumsuz etkiler yaratır. Karabük ili demir çelik endüstrisinin merkezi olup, kurşun ve kadmiyum maruziyeti açısından riskli bir bölgedir. Bu araştırma doğumda kordon kanında kurşun (Pb) ve kadmiyum (Cd) düzeylerini belirlemek ve gebelerin maruziyetini değerlendirmek amacıyla yapılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Tanımlayıcı ve analitik tipte yapılan bu araştırma, 01 Şubat 2017 - 01 Mart 2017 tarihleri arasında Karabük'te gerçekleştirilmiştir. Araştırmanın örneklemini, duyma ve konuşma problemi bulunmayan, en az 1 yıldır Karabük ilinde ikamet eden ve araştırmaya katılmak için gönüllü 60 gebeden oluşmuştur. Araştırmada doğum sırasında göbük kordonu kesildikten hemen sonra, kordonun plasenta tarafında kalan kısmından steril enjektör aracılığıyla 3 ml kan örneği alınmıştır. Alınan numuneler etiketlendikten hemen sonra -20°C soğutucuda analize gidene kadar saklanmıştır. Kordon kanı numuneleri, AAS (Atomik Absorbsiyon Spektroskopisi) Grafit Sistem yöntemi kullanılarak analiz edilmiştir.

BULGULAR: Araştırmada kadınların yaş ortalamalarının 29,01±5,12 olduğu, %43'ünün ilköğretim mezunu olduğu, %23,3'ünün çalıştığı, %11,7'sinin sigara içtiği, %73,3'ünün orta seviyede gelire sahip olduğu, %60'nın şehir merkezinde yaşadığı belirlenmiştir. Çalışmamızda kordon kanı kurşun düzeyinin ortalama 1,53±0,72 µg/dl ve kordon kanı kadmiyum düzeyinin ortalama 0,61±0,19µg/L olduğu belirlenmiştir. Araştırmada kordon kanı kurşun ve kadmiyum düzeyleri annenin yaşı, eğitim seviyesi, çalışma durumu, kronik hastalık varlığı, sigara içme durumu, kan grubu ve anemi varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemiştir (p>0,05). Bununla birlikte Rh faktörü (-) negatif olan gebelerde, kordon kanı kurşun düzeyi (z=-2,083, p=0,037) ve kadmiyum düzeyi (z=-2,083, p=0,037) istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksektir.

SONUÇ: Literatürden farklı olarak çalışmamızda kordon kanında kurşun ve kadmiyum düzeylerinin maternal RH faktörü ile ilişkili olabileceği sonucuna ulaşılmış olup, konu hakkında ileri çalışmalara gereksinim bulunmaktadır.

ANAHTAR KELİMELE: Ağır Metal, Gebelik, Kadmiyum, Kurşun, Kordon Kanında Ağır Metal

ABSTRACT

OBJECTIVE: Lead and cadmium exposure during pregnancy has negative effects on mother and baby. Karabuk province is the center of the iron and steel industry and is a risky region in terms of lead and cadmium exposure. This study was conducted to determine the lead (Pb) and cadmium (Cd) levels in cord blood at birth and to evaluate the exposure of pregnant women. This study was conducted to determine the lead (Pb) and cadmium (Cd) levels in cord blood at birth.

MATERIAL AND METHODS: This descriptive and analytical study was carried out at Karabük Province between 01 February 2017 and 01 March 2017. The sample of the study consisted of 60 pregnant women who had no hearing and speech problems, had been living in Karabük Province for at least 1 year and volunteered to participate in the research. In the research, 3 ml blood sample was taken from the part of the cord remaining on the placenta side through a sterile syringe, after umbilical cord is cut during childbirth. After the samples were labeled, they were stored in the -20 °C cooler until the analysis. The cord blood samples were analyzed using the AAS (Atomic Absorption Spectroscopy) Graphite System method.

RESULTS: This study found that the average age of women was 29.01 ± 5.12, 43% were primary school graduates, 23.3% worked, 11.7% smoked, 73.3% had moderate income, 60% lived in the city center. We determined that the cord blood lead level was an average of 1.53 ± 0.72 µg / dl and the cord blood cadmium level was an average of 0.61 ± 0.19µg / L. In the study, cord blood lead and cadmium levels did not show statistically significant differences in terms of mother's age, education level, employment status, presence of chronic disease, smoking status, blood group and presence of anemia. However, in pregnant women with negative Rh factor (-), cord blood lead level (z = -2.083, p = 0.037) and cadmium level (z = -2.083, p = 0.037) were statistically significantly higher.

CONCLUSIONS: Unlike the literature in our study, it was concluded that lead and cadmium levels in cord blood may be related to maternal RH factor, and further studies are needed on the subject.

KEYWORDS: Cadmium, Heavy Metal In Cord Blood, Heavy Metal, Lead, Pregnancy

Geliş Tarihi / Received: 17.03.2020

Kabul Tarihi / Accepted: 28.09.2020

Yazışma Adresi / Correspondence: Doç.Dr.Nazan KARAHAN

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ebelik Bölümü

E-mail: karahan.nazan@gmail.com

Orcid No (Sırasıyla): 0000-0003-1676-2432, 0000-0002-3546-8450

GİRİŞ

Günümüzde çevre kirliliği, insanların toksik ağır metallerle daha fazla maruz kalmasına yol açmaktadır (1). Kurşun (Pb) ve kadmiyum (Cd), en yaygın toksik ağır metallerdir ve demir çelik sanayi, çimento, cam üretimi, termik santraller, fosil yakıtlar ve çöp yakma tesisleri, kurşun madenleri, akü ve pil fabrikaları, petrol rafinerileri, boya ve mühimmat sanayi gibi endüstriyel alanlarda sıklıkla kullanılmakta ve çevre kirliliğine neden olmaktadır (2, 3).

Ağır metaller insan vücudunda daha az toksik türlere dönüşmekte, biyobirikim göstermekte ve artan yaşla birlikte sağlığı etkilemektedir (4, 5). Kadınların ağır metallerle maruz kalması, gebelik döneminde daha duyarlı olan fetüsü kolayca etkiler (5 - 7). Plasenta fetüse zararlı maddelerin geçişini azaltan bir filtre görevi görse de plasental bariyer tamamen sızdırmaz değildir (8). Birçok ağır metal, yıllarca biriktikleri anne vücudundan transplasental yol ile fetüse geçer.

Cd gibi bazı ağır metaller her ne kadar plasenta bariyerini tamamıyla geçemese de, plasentada birikerek, uteroplasental kan akımını azaltabilir ve plasental hormonların sentezini ve metabolizmasını olumsuz etkileyebilir (7, 9 - 11). Bu durum fetüsün gebelik haftasına göre daha küçük ağırlıkta ve erken doğmasına neden olmakta, bilişsel gelişimine zararlı etkiler vermektedir (9 - 15). Pb plasentadan kolaylıkla geçebilen bir ağır metaldir ve maternal Pb'nun %90'ı transplasental yolla fetüse aktarılır (16). Pb, insanda özellikle kemiklerde biriktiğinden, gebelikte artan kalsiyum ihtiyacını karşılamak için kemiklerden kalsiyumun serbest hale gelmesiyle anne dolaşımına katılmaktadır (3). Pb gebelik döneminde sodyum - kalsiyum pompasının aktivitesini artırarak, düz kaslarda kontraksiyonlara yol açabilir.

İmmün sistemi etkileyerek amniyotik membran hasarına yol açabilir (17). Maternal kan Pb seviyesinin yaklaşık 10 µg/dl olduğu gebelerde, hipertansiyon, spontan abortus ve fetüsün bilişsel gelişiminin olumsuz etkilendiği bildirilmiştir (7). Çalışmalar, maternal Pb maruziyetinin düşük doğum ağırlığı, preterm doğum, ölü doğumlar, spontan düşüklükler, konjenital defektler ve hipertansiyon ile ilişkili olduğunu bildirmektedir. İntrauterin Pb maruziyeti fetüste gelişme

geriliği, sinir sistemi bozuklukları, doğum sonrası mental gerilik, hareket bozukluğu, böbrek disfonksiyonuna neden olabilir (2, 3, 10, 16, 18).

Ağır metallerin zararlı etkilerine özellikle büyük şehirlerde ve sanayi bölgelerinde yaşayan gebelerin daha fazla maruz kaldığı düşünülmektedir (1, 2). Bu nedenle sağlık çalışanlarının, büyük şehirlerde ve sanayi bölgelerinde yaşayan gebeleri ağır metal maruziyetinin etkilerinden korumak için, doğru beslenme ve riskli davranışlardan kaçınma gibi konularda eğitim ve danışmanlık yapması önemlidir. Karabük ili demir çelik endüstrisinin önemli bir merkezi olup, kurşun ve kadmiyum maruziyeti açısından riskli bir bölgedir. Çünkü demir, çelik sanayii, kurşun ve kadmiyumun çevresel kirliliğe yol açmasının nedenlerinden biridir (2, 3). Karabük ilinde yapılan bu çalışma, doğum sonu dönemde göbek kordonu kesildikten hemen sonra, kordonun plasenta tarafında kalan kısmından alınan kan numunelerinde kurşun ve kadmiyum düzeylerini belirlemek ve gebelerin bu ağır metallerle maruziyet durumunu değerlendirmek amacıyla yapılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Tanımlayıcı ve analitik tipte yapılan bu araştırma, 01 Şubat 2017 - 01 Mart 2017 tarihleri arasında, ülkemiz için önemli bir demir çelik endüstrisi merkezi olan Karabük ilinde gerçekleştirilmiştir.

Araştırmanın evrenini anılan tarihler arasında Karabük Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne doğum yapmak için başvuran tüm gebeler, örneklemini ise, duyma ve konuşma problemi bulunmayan, Türkçe konuşabilen, en az 1 yıldır Karabük ilinde ikamet eden, araştırmaya katılmayı kabul eden 60 gebe oluşturmuştur.

Araştırmada veriler araştırmacılar tarafından literatür doğrultusunda oluşturulan veri toplama formu ile toplanmıştır. Verilerin toplanması iki aşamada gerçekleştirilmiştir. Birinci aşamada doğum için hastaneye başvuran gebelere araştırmanın amacı, önemi ve yapılacak işlemler hakkında bilgi verilerek, bilgilendirilmiş gönüllü olurları alınmıştır. Çalışmaya katılmayı kabul eden gebelere veri toplama formu yüz yüze görüşme yöntemi ile uygulanmıştır. Çalışmanın ikinci aşamasında doğum gerçekleştikten hemen sonra, kordonun klemplenip kesilme-

sinin ardından, plasenta tarafında kalan kordon kısmından 3 ml kan örneği, steril enjektör aracılığıyla alınmıştır. Kan alınması sırasında kordona herhangi bir sıvazlama işlemi uygulanmamıştır. Kordon kanı, EDTA'lı mor kapaklı tüplere iğne ucu çıkarıldıktan sonra yavaşça boşaltılmıştır. Numune tüpünün üzerine gebenin kimlik bilgisinin yazılı olduğu etiket yapıştırılmıştır. Numuneler etiketlendikten hemen sonra -20 soğutucuda analize gidene kadar muhafaza edilmiştir. Numune alma işleminin ardından tüm kadınlar hastaneden taburcu olmadan önce en geç 24 saat içinde doğum sonu serviste ziyaret edilmiş ve veri toplama formuna bebeğin özellikleri kaydedilmiştir. Gebele- re hastanenin uygulama protokolleri dışında, herhangi bir girişim ya da analiz yapılmamıştır.

Kordon Kanında Kurşun Kadmiyum Analiz Yöntemi

Araştırmada Pb ve Cd analizleri, özel bir toksikoloji laboratuvarında analiz edilmiştir. Yeterli örneklem büyüklüğüne ulaşıldığında, numuneler soğuk zincir kurallarına uygun olarak, araştırmacının kendisi tarafından analiz edilecek, toksikoloji laboratuvarına götürülmüştür.

Çalışmada toplanan kan numunelerinin ölçümleri Perkin Elmer AAnalyst 600 Zeeman model elektrotermal atomik absorpsiyon spektroskopisi (Grafit küvet Atomik Absorpsiyon Spektroskopisi) ile çalışılmıştır. Bu analiz yönteminde kan örnekleri matrix modifiler tampon, ile seyreltilip sisteme verilir. Matrix modifiler tampon, sodium di-hidrojen fosfat, nitrik asit ve Triton X-100 içermektedir. Cihazda metot için tanımlanan fırın programında çalışılır. Cihazın her bir numune için okuma süresi 5 dakikadır.

Atomik absorpsiyon spektrometresi (AAS), elementlerin derişimlerini ölçen tekli element tekniğidir Çalışması, ışın kaynağından çıkan elektromanyetik dalganın gaz halindeki atomlar tarafından absorpsiyonu sonucu ışığın şiddetindeki azalmanın ölçülmesi prensibine dayanır. Hangi element ölçülecekse o elemente özel kullanılan oyuklu katot lambasından yayılan ışınım, mevcut alevden geçirilerek dedektör tarafından ölçülür. Analizi yapılacak numune alev ve gönderilir. Numunenin içinde ilgili element mevcut ise lambadan gelen ışınımın tarafından

absorbe edilir ve dolasıyla ışınımın şiddeti azalır. Absorblanan ışınımın miktarı numune içinde bulunan elementin değişimiyle doğrudan bağlantılıdır.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Araştırmada elde edilen veriler, elektronik ortama aktarılarak değerlendirilmiştir. Değişkenlerin normal dağılımdan gelme durumları değerlendirilirken, birim sayıları nedeniyle Shapiro Wilk's'den yararlanılmıştır. Araştırmadan elde edilen veriler yüzdelik ve frekans dağılımları ile incelenmiş, kordon kanı kurşun ve kadmiyum düzeylerinin değişkenlere göre karşılaştırılması verilerimiz nonparametrik dağılım gösterdiği için Kruskal wallis ve Mann Whitney U testleri ve Pearson korelasyon analizi kullanılarak yapılmıştır. Sonuçlar yorumlanırken anlamlılık düzeyi olarak 0,5 kullanılmış olup; $p < 0,05$ olması durumunda anlamlı bir ilişkinin olduğu, $p > 0,05$ olması durumunda ise anlamlı bir ilişkinin olmadığı belirtilmiştir.

ETİK KURUL

Çalışma Helsinki Deklarasyonu Prensipleri'ne uygun olarak yapılmıştır. Araştırmaya Karabük Üniversitesi etik kurul onayı (30.11.2016- 5/19) alındıktan sonra başlanmıştır. Ayrıca katılımcılardan bilgilendirilmiş gönüllü olur alınmıştır.

BULGULAR

Araştırmada gebelerin yaş ortalaması $29,02 \pm 5,1$ olup, %45'i ilköğretim, %20'si lise ve %26,7'si üniversite ve üzeri eğitim seviyesine sahiptir.

Gebelerin %76,7'si herhangi bir işte çalışmamakta, %73,3'ü gelir seviyesini orta olarak tanımlamakta, %61,7'si Karabük il merkezinde yaşamaktadır. Araştırmada gebelerin obstetrik özellikleri incelendiğinde, gebelik haftasının ortalama $38,85 \pm 1,1$, toplam gebelik sayısının ortalama $2,7 \pm 1,1$ olduğu, %15'inin ilk gebeliği olduğu, %80'inin 2-3 doğum ve %52'sinin ise 4 ve daha fazla sayıda doğum yaptığı belirlenmiştir.

Çalışmamızda kordon kanı kurşun düzeyinin ortalama $1,53 \pm 0,72$ $\mu\text{g}/\text{dl}$ ve kordon kanı kadmiyum düzeyinin ortalama $0,61 \pm 0,19$ $\mu\text{g}/\text{L}$ olduğu belirlenmiştir (**Tablo 1**).

Tablo 1: Kordon kanı kurşun düzeyleri bazı değişkenlerin ilişkisi

Kordon kanı kurşun düzeyi	Kordon kanı kurşun düzeyi(µg/dl)			Analiz	Mean±Ss	Min-max	Analiz
	n	Mean±Ss	Min-Max				
Kordon kanı kurşun düzeyi	60	1,53±0,72	0,35-2,9		0,61±0,19	0,5-1,1	
Sosyo-demografik Özellikler	n	r*	p		r*	p	
Yaş	60	-0,176	0,178		0,049	0,712	
	n	Mean±Ss	Sıra Ort.		Mean±Ss	Sıra Ort.	
Eğitim durumu	İlköğretim	27	1,37±0,7	26,54	0,60±0,2	29,46	H*
	Lise	12	1,69±0,6	34,21	0,60±0,2	26,83	2,236
	Önlisans	5	2,18±0,6	35,80	0,60±0,2	31,40	p=0,525
	Lisans/Lisans Üstü	16	1,49±0,7	29,63	0,64±0,2	34,72	
Çalışma durumu	Çalışıyor	14	1,39±0,8	26,68	z=-0,936	0,59±0,2	30,39
	Çalışmıyor	46	1,58±0,7	31,66	p=0,349	0,62±0,2	30,53
Kronik Hastalık Varlığı	Var	7	1,86±0,7	38,64	z=-1,313	0,69±0,3	34,57
	Yok	53	1,49±0,7	29,42	P=0,189	0,60±0,2	29,96
Sigara İçme Durumu	Evet	7	1,85±0,9	37,57	Z=-1,141	0,59±0,2	25,93
	Hayır	53	1,49±0,7	29,57	P=0,254	0,62±0,2	31,10
Kan Grubu	A	28	1,72±0,7	35,25		0,64±0,2	30,96
	B	7	1,37±0,9	26,21	H=3,891	0,76±0,3	39,64
	AB	10	1,36±0,7	26,6	P=0,273	0,53±0,1	25,35
	O	15	1,37±0,7	26,23		0,56±0,1	28,80
Rh durumu	Pozitif	54	1,47±0,7	28,94	z=-2,083	0,59±0,2	29,02
	Negatif	6	2,13±0,7	44,58	p=0,037	0,83±0,3	43,83
Anemi Varlığı	Var	24	1,53±0,8	30,06	z=-0,159	0,60±0,2	29,15
	Yok	36	1,54±0,7	30,79	p=0,874	0,63±0,2	31,40

µg: mikrogram dl: desilitre Min: Minimum Max: Maksimum Ss: Standart sapma

r: Korelasyon kat sayısı H: Kruskal Wallis z: Man whitney U

Araştırmada elde edilen verilere göre, kordon kanında hem kurşun ve hem de kadmiyum düzeyleri yaş, eğitim seviyesi, çalışma durumu, kronik hastalık varlığı, sigara içme, annenin kan grubu ve anemi varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemektedir (Tablo 1).

Bununla birlikte kordon kanı kurşun düzeylerinin Rh faktörü pozitif olan annelerde $1,47\pm 0,7$ µg/dl, negatif olan annelerde ise $2,13\pm 0,7$ µg/dl olduğu ve aradaki farkın istatistiksel açıdan anlamlı olduğu bulunmuştur ($z=-2,083$, $p=0,037$).

Buna göre Rh faktörü (-) negatif olan gebelerde kordon kanı kurşun düzeyleri daha yüksektir. Benzer şekilde kordon kanında kadmiyum düzeylerinin Rh faktörü pozitif olan annelerde $0,59\pm 0,2$ µg/dl, negatif olan annelerde ise $0,83\pm 0,3$ µg/dl olduğu ve aradaki farkın istatistiksel açıdan anlamlı olduğu bulunmuştur ($z=-2,083$, $p=0,037$) (Tablo 1).

Buna göre korelasyon analizleri sonuçları; kordon kanında hem kurşun ve hem de kadmiyum düzeyleri ile annenin hemoglobin ve hematokrit değerleri, gebelik haftası ve gebelik sayısı, bebeğin kilosu, 1. ve 5. dk Apgar skorları arasında anlamlı bir ilişki olmadığını göstermektedir (Tablo 2).

Tablo 2: Kordon kanı kurşun düzeyleri ile bazı değişkenlerin ilişkisi

Değişkenler	Kordon kanında kurşun düzeyi (µg/dl)	Kordon Kanında Kadmiyum Düzeyi (µg/L)
Anne hemoglobin düzeyi	r 0,756	0,104 0,431
Anne hematokrit düzeyi	r 0,856	-0,024 0,761
Gebelik haftası	r 0,118	0,204 0,644
Gebelik sayısı	r 0,261	-0,147 0,253
Bebeğin kilosu	r 0,159	-0,184 0,478
1.Dakika skoru	Apgar r p	-0,092 0,485
5.Dakika skoru	Apgar r p	-0,113 0,391
Toplam	n	60

µg: mikrogram dl: desilitre r: Korelasyon kat sayısı

TARTIŞMA

Intrauterin dönem, insan hayatının önemli evrelerinden biridir. Annenin gebelik döneminde veya öncesinde ağır metal maruziyeti, fetüse plasental yol ile aktarılır (10). Kurşun plasentaldan kolaylıkla geçebilen bir ağır metaldir ve anne kanında bulunan kurşunun %90'ı transplasental yolla fetüse aktarılır (16). CDC tarafından Pb düzeylerinin toksik sınır, gebeler ve çocuklar için 5 µg/dl olarak bildirilmiştir (19). Bu çalışmada kordon kanı kurşun düzeyinin ortalama $1,53\pm 0,72$ µg/dl olduğu belirlenmiştir.

İstanbul'da bir kamu hastanesine doğum yapmak için başvuran kadınların kordon kanında kurşun seviyelerini değerlendirmek amacıyla yapılan çalışmada kordon kanı kurşun düzeyi ortalaması $1,51\pm 0,93$ µg/dl (min:0,22 max:7,09) olarak bulunmuştur (19). Yüksel (2015)'in Ankara'da yaptığı vaka kontrol çalışmasında, IUGG tanısı konmuş grupta kordon kanı Pb düzeyi $1,52\pm 1,33$ µg/dl; kontrol grubundaki ise $1,06\pm 0,99$ µg/dl olarak bulunmuştur (5). Benzer şekilde Ankara'da yapılan bir başka çalışmada kord kanı örneklerinde, ortalama Pb düzeyinin $0,91\pm 0,79$ µg/dl olduğu belirlenmiştir (20). Küçükaydın ve ark. (2018)'nin Van'da yaptığı çalışmada kordon kanında kurşun düzeyi $0,15\pm 0,07$ µg/dl olarak belirlenmiştir (21). Garcia-Esquinas ve ark.(2013)'nin İspanya'da yaptığı çalışmada, kordon kanı Pb düzeyi ortalama $1,40$ µg/dl olduğu belirlenmiştir (9). Patel ve Prabhu (2009)

tarafından, Hindistan'da Pb maruziyetini etkileyen faktörleri belirlemek amacıyla yapılan çalışmada (n=62) kordon kanı Pb düzeyi $1,6 \pm 2,5$ µg/dl olarak bulunmuştur(22).

Suudi Arabistan'da yapılan bir çalışmada ise kordon kanı Pb düzeyinin ortalama 2.55 ± 2.59 µg/dl olduğu saptanmıştır (7). Kanada'da, maternal ve fetal kurşun, kadmiyum, civa ve manganez maruziyetini belirlemek amacıyla yapılan çalışmada kordon kanı Pb seviyesi ortalamasının 0.77 µg/dl olduğu belirlenmiştir (10).

Bu çalışmaların sonuçları, kordon kanı kurşun düzeylerinin metropol olarak kabul edilen büyük şehirler ve sanayileşmenin fazla olduğu bölgelerde benzer özellikler gösterdiğini, sanayileşme ve kentleşmenin daha düşük olduğu bölgelerde ise nispeten daha düşük olduğunu düşündürmektedir. Çalışmamızda kordon kanı Pb düzeyleri, CDC tarafından bildirilen, gebeler ve çocuklar için toksik olarak belirlenen sınırın (5 µg/dl) altındadır. Karabük ili ülkemizin en önemli demir çelik fabrikasına sahip sanayi kenti olmasına karşın, gerek Batı Karadeniz bölgesinde yer alması gerekse ülkemizin en büyük ormanlarından biri olan, barındırdığı bitki çeşitliliğiyle dikkat çeken, 1999 yılında Dünya Doğayı Koruma Vakfı tarafından korumaya alınan Yenice ormanını sayesinde doğal yaşama sahip bir şehirdir (23). Buna rağmen çalışma bulgumuz İstanbul ve Ankara'da yapılan çalışmaların bulgularıyla uyumludur. Kanda ağır metal ölçümlerinin kısa dönem maruziyeti gösterdiği düşünüldüğünde, konu hakkında yapılacak başka çalışmalarda uzun dönem maruziyetin değerlendirilebilmesi için saç kılı, tırnak gibi materyallerde kurşun düzeylerinin değerlendirilmesi ve verilerin toplandığı zaman diliminde havadaki Pb düzeylerinin ölçülmesi önerilebilir.

Kadmiyum, plasental dokularda birikmesine karşın metalloproteinin proteini, fetal dokulara toksik maddelerin geçişini engellemektedir. Arbuckle vd. (2016)'nin Kanada'da yaptığı çalışmada maternal kanda %96 oranında kadmiyum tespit edilirken, kordon kanı örneklerinde ise nadiren kadmiyuma rastlanıldığı bildirilmektedir (10). Araştırmamızda kordon kanı kadmiyum düzeyi $0,61 \pm 0,19$ µg/L olarak belirlenmiştir. Raghunath vd. (2000)'nin Hindistan'da, maternal kan ve kordon kanında ağır metal düzeylerini incele-

diği çalışmada, kordon kanı Cd düzeyi ortalama $0,6$ µg/L olarak belirlenmiştir (24). Garcia-Esquinas vd. (2013)'nin İspanya'da anne, baba ve kordon kanındaki ağır metal düzeyleri ile yenidoğan özellikleri arasındaki ilişkiyi araştırdıkları çalışmada kordon kanı Cd düzeyi ortalama 0.27 µg/L olarak belirlenmiştir (9). Sun vd. (2014)'nin Çin'in doğusunda yaşayan 209 gebenin maternal kan, idrar ve kordon kanında Cd, Pb ve Se düzeylerinin doğum sonuçları üzerine etkisini inceledikleri çalışmada kordon kanı Cd düzeyi ortalama 0.09 µg/L olarak bulunmuştur (25). Kim vd. (2015)'nin Güney Kore'de gebelerden ikinci trimesterde alınan venöz kanda, kordon kanında ve bebeklerin bir yaşına geldiklerinde alınan venöz kanlarında ağır metal düzeylerini inceledikleri çalışmada, kordon kanı Cd düzeyi 0.01 ± 5.31 µg/L olarak belirlenmiştir (26). Bu çalışmaların sonuçları kordon kanı kurşun düzeylerine benzer şekilde, kadmiyum düzeylerinin de büyük şehirler ve sanayileşmenin fazla olduğu bölgelerde yaşayanlarda nispeten daha yüksek olduğunu, bulgularımızın literatürle uyumlu olduğunu düşündürmektedir.

Literatürde sosyo - ekonomik düzeyi düşük ve beslenme yetersizliği olan (27), sigara gibi tütün ürünleri kullanan kişilerin (3) ağır metallerden daha fazla etkilendiği ve ağır metal maruziyetinin olumsuz obstetrik sonuçlara neden olduğu bildirilmektedir (9 - 14). Araştırmada kordon kanı kurşun ve kadmiyum düzeyleri annenin yaşı, eğitim seviyesi, çalışma durumu, kronik hastalık varlığı, sigara içme durumu, kan grubu ve anemi varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemiştir. Benzer şekilde kordon kanında kurşun ve kadmiyum düzeyleri ile annenin hemoglobin ve hematokrit değerleri, gebelik haftası ve gebelik sayısı, bebeğin kilosunu, 1. ve 5. dk Apgar skorları arasında bir ilişki saptanmamıştır.

Elde ettiğimiz bu sonuçların örneklem büyüklüğünün sınırlı olması ile ilişkili olduğu düşünülmüştür. Bu açıdan bakıldığında, yapılacak çalışmalarda sosyo-demografik, obstetrik özellikler, sigara içme gibi değişkenlerin etkisini araştırmak ve maternal/fetal etkilerini değerlendirebilmek için daha büyük örneklemelere ulaşılması önerilebilir. Bu çalışmada kordon kanında ağır metal düzeylerinin maternal kan grubu ve RH

faktörü ile ilişkisi incelenmiştir. Buna göre Rh faktörü (-) negatif olan gebelerde kordon kanı kurşun ve kadmiyum düzeyleri daha yüksek bulunmuştur. Literatürde Rh faktörü ile kan kurşun ve kadmiyum düzeyi arasındaki ilişkiyi açıklamaya çalışan herhangi bir araştırma ya da veriye rastlanılmamıştır.

SONUÇ

Kordon kanında kurşun ve kadmiyum düzeylerini belirlemek amacıyla, demir çelik sanayiinin önemli bir kenti olan Karabük ilinde doğum yapan gebelerle (n=60), gerçekleştirilen bu çalışmada ülkemizdeki büyük şehirler ve sanayileşmenin fazla olduğu bölgelerde yapılan çalışmaların verileriyle uyumlu sonuçlara ulaşılmıştır. Literatürden farklı olarak çalışmamızda kordon kanında kurşun ve kadmiyum düzeylerinin maternal RH faktörü ile ilişkili olabileceği sonucuna ulaşılmış olup, konu hakkında ileri çalışmalara gereksinim bulunmaktadır.

TEŞEKKÜR

Bu araştırma Karabük Üniversitesi Rektörlüğü Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından KBÜ-BAP-17-YL-256 Nolu proje numarası ile desteklenmiştir.

KAYNAKLAR

1. Kim YM, Chung JY, An HS et al. Biomonitoring of Lead, Cadmium, Total Mercury, and Methylmercury Levels in Maternal Blood and in Umbilical Cord Blood at Birth in South Korea. *Int J Environ Res Public Health* 2015;12(10):13482–13493.
2. Özbolat G, Tuli, A. Ağır Metal Toksikitesinin İnsan Sağlığına Etkileri. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi* 2016;25(4):502-521.
3. Sonçağ A, Yurdakök K. İntrauterin Toksik Ağır Metal Etkilenimi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2010;53:145-158.
4. Ayangbenro AS, Babalola OO. A New Strategy for Heavy Metal Polluted Environments: A Review of Microbial Biosorbents. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2017;14(1):94-96.
5. Yüksel Acar D. İntrauterin Gelişme Geriliğinde Maternal Kan, Kordon Kanı ve Plsentada Ağır Metal Düzeyi. Uzmanlık Tezi. Ankara: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, 2015.
6. Esteban-Vasallo MD, Aragonés N, Pollan M, López-Abente G, Perez-Gomez B. Mercury, Cadmium and Lead Levels in Human Placenta: A Systematic Review. *Environ Health Perspect* 2012;120(10):1369-1377.

7. Al-Saleh I, Shinwari N, Mashhour A, Mohamed GD, Rabah A. Heavy Metals (Lead, Cadmium And Mercury) in Maternal, Cord Blood and Placenta Of Healthy Women. *Int J Hygiene and Environmental Health* 2011;214(2):79-101.

8. Caserta D, Graziano A, Monte G, Bord G, Moscarini M. Heavy metals and placental fetal-maternal barrier: a mini-review on the major concerns. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013;17(16):2198-2206.

9. García-Esquinas, E, Pérez-Gómez B, Fernández-Navarro P et al. Lead, mercury and cadmium in umbilical cord blood and its association with parental epidemiological variables and birth factors. *BMC Public Health* 2013;13(1):1.

10. Arbuckle TE, Liang CL, Morisset AS et al. Maternal and fetal exposure to cadmium, lead, manganese and mercury: the MIREC study. *Chemosphere* 2016;163:270-282.

11. Cheng L, Zhang B, Zheng T et al. Critical Windows of Prenatal Exposure to Cadmium and Size at Birth. *Int. J Environ Res Public Health* 2017;14(1):58-62.

12. Johnston JE, Valentiner E, Maxson P, Miranda ML, Fry RC. Maternal cadmium levels during pregnancy associated with lower birth weight in infants in a North Carolina cohort. *PLOS ONE* 2014;9:1-9.

13. Jacobo-Estrada T, Santoyo-Sanchez M, Thévenod F, Barbier O. Cadmium Handling, Toxicity and Molecular Targets Involved during Pregnancy: Lessons from Experimental Models. *Int J Molecular Sci* 2017;18(7):1590.

14. Xu X, Chiung YM, Lu , Qiu S, Ji M, Huo X. Associations of cadmium, bisphenol A and polychlorinated biphenyl co-exposure in utero with placental gene expression and neonatal outcomes. *Reproductive Toxicology* 2015;52:62-70.

15. Zhang Y, Xu X, Chen a et al. Maternal urinary cadmium levels during pregnancy associated with risk of sex-dependent birth outcomes from an e-waste pollution site in China. *Reproductive Toxicology* 2018;75:49-55.

16. Dünder Y, Aslan R. Yaşamı Kuşatan Ağır Metal Kurşununun Etkileri. *Kocatepe Tıp Dergisi* 2005;6:1-5

17. Celtemen MB, Telli Celtemen P, Bozkurt N. Gebelik ve Kurşun Zehirlenmesi. *Jinekoloji-Obstetrik ve Neonatoloji Tıp Dergisi* 2014;11(1).

18. Elmugabil A, Hamdan HZ, Elsheikh AE et al. Serum Calcium, Magnesium, Zinc and Copper Levels in Sudanese Women With Preeclampsia. *PLOS ONE* 2016;11(12): e0167495.

19. Gürgen H. Doğumda Kord Kanında Kurşun Düzeylerinin Belirlenmesi ve Prenatal Etkilenimin İncelenmesi. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul: İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, 2011.

- 20.** Eroğlu Kaya E, Kışlalı FM, Sarıcı D., Kurban Y. Yenidoğan Bebeklerin Göbek Kordon Kanında Kurşun ve Civa Düzeyleri. *Jinekoloji - Obstetrik ve Neonatoloji Tıp Dergisi* 2019;16(1):4-8.
- 21.** Küçükaydın Z. Preterm Prematür Membran Ruptürü ile Komplike Olan ve Olmayan Preterm Doğumlarda Maternal, Fetal ve Plesantal Eser Element, Ağır Metal ve Maternal Vitamin Düzeylerinin Karşılaştırılması. Uzmanlık Tezi. Van: Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı,2009.
- 22.** Patel AB, Prabhu AS. Determinants of Lead Level in Umbilical Cord Blood. *Indian Pediatrics* 2009;46(17):791-793.
- 23.** www.karabuk.gov.tr Erişim tarihi: 10 Mart 2020.
- 24.** Raghunath R, Tripathi RM, Sastry VN, Krishnamoorthy TM. Heavy metals in maternal and cord blood. *Sci Total Environ* 2000;250(1-3):135-141.
- 25.** Sun H, Chen W, Wang D et al. The effects of prenatal exposure to low-level cadmium, lead and selenium on birth outcomes. *Chemosphere* 2014;108:33-39.
- 26.** Kim YM, Chung JY, An HS et al. Biomonitoring of Lead, Cadmium, Total Mercury, and Methylmercury Levels in Maternal Blood and in Umbilical Cord Blood at Birth in South Korea. *Int J Environ Res Public Health* 2015;12(10):13482–13493.
- 27.** Janjua NZ, Delzell E,Larson RR et al. Maternal Nutritional Status During Prenancy and Surma use Determine Cord Lead Levels in Karachi Pakistan. *Environ Res.* 2008;108(1):69-79.

ÇÖLYAK HASTALIĞI DİYET UYUMUNDA YENİ BİR BELİRTEÇ: DELTA NÖTROFİL İNDEKSİ?

A NEW MARKER IN CELIAC DISEASE DIET ADAPTATION: DELTA NEUTROPHIL INDEX?

Nilgün EROĞLU¹, Gülseren ŞAHİN², Ferda ÖZBAY HOŞNUT², Gürses ŞAHİN¹

¹Dr. Sami Ulus Kadın Doğum ve Çocuk Hastanesi, Pediatrik Hematoloji ve Onkoloji Bölümü

²Dr. Sami Ulus Kadın Doğum ve Çocuk Hastanesi, Pediatrik Gastroenteroloji Bölümü

ÖZ

AMAÇ: Çölyak Hastalığı, gluten içeren yiyeceklerin tüketilmesi ile oluşan ve ince bağırsakta otoimmün olaylarla karakterize bir enteropatidir. Çalışmamızda, çölyak hastalığında diyet uyumsuzluğu ile artış gösteren aktivasyon kriterleri ile delta nötrofil indeksi arasındaki ilişkinin gösterilmesi amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM: Bu çalışmada, Ocak 2019 ve Aralık 2019 tarihleri arasında Dr. Sami Ulus Kadın Doğum ve Çocuk Hastanesi pediatrik gastroenteroloji polikliniğine başvuran önceden çölyak hastalığı tanısı almış olan 99 çocuk ve ergen (18 yaş altı) dahil edildi.

BULGULAR: Çalışmaya 45'i kız (% 45.5), 54'ü erkek (% 54.5) olmak üzere 3 - 17 yaş arası toplam 99 çölyak hastası dahil edildi. Delta Nötrofil İndeksi (DNI) ile tanı süresi arasında ($p=0,094$ $r=0,169$), dTGA ile ($p=0,256$ $r=0,115$), dTGG ile ($p=0,359$ $r=-0,094$) ve IgA ile anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,259$ $r=0,115$).

SONUÇ: Çölyak hastalığının erken tanınip tedavi edilmesi çok önemlidir çünkü glutensiz diyet sonrası hem semptomlar gerilemekte hem de daha ciddi çölyak ilişkili hasarların gelişmesi önlenilmektedir. Hastaların takipte diyet uyumunu belirlemek için kullanılan serolojik testler, bir çok inflamatuvar durumda kullanılan ve rutin hemogram parametrelerinden biri olan DNI düzeyi ile karşılaştırıldı ancak istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. Çölyak hastalarının takibinde diyet uyumu ileri çalışmalar ile belirlenebilir.

ANAHTAR KELİMELER: Çölyak hastalığı, Delta nötrofil indeksi, Doku transglutaminaz Ig A, Doku transglutaminaz Ig G.

ABSTRACT

OBJECTIVE: Celiac Disease is an enteropathy caused by the consumption of foods containing gluten and characterized by autoimmune events in the small intestine. In our study, we aimed to show the relationship between the activation criteria that increased with dietary incompatibility and the delta neutrophil index in celiac disease.

MATERIAL AND METHODS: In this study, between January 2019 and December 2019, 99 children and adolescents (under the age of 18) who were admitted to the Sami Ulus Maternity and Children's Hospital pediatric gastroenterology outpatient clinic and previously diagnosed with celiac disease were included.

RESULTS: A total of 99 celiac patients between the ages of 3 - 17, 45 girls (45.5%) and 54 boys (54.5%), were included in the study. There was no significant relationship between Delta Neutrophil Index (DNI) and duration of diagnosis ($p = 0.094$ $r = 0.169$), dTGA ($p = 0.256$ $r = 0.115$), dTGG ($p = 0.359$ $r = -0.094$) and IgA ($p = 0.259$ $r = 0.115$).

CONCLUSIONS: Early diagnosis and treatment of celiac disease are very important because after a gluten-free diet, both symptoms regress and the development of more severe celiac-related damage can be prevented. The serological tests used to determine the dietary compliance of the patients during the follow-up were compared with the DNI level, which is one of the routine hemogram parameters used in many inflammatory conditions, but no statistically significant relationship was found. Dietary compliance can be determined by further studies in the follow-up of celiac patients.

KEYWORDS: Celiac disease, Delta neutrophil index, Tissue transglutaminase Ig A, Tissue transglutaminase Ig G.

Geliş Tarihi / Received: 19.01.2021

Kabul Tarihi / Accepted: 12.04.2021

Yazışma Adresi / Correspondence: Uzm.Dr.Nilgün EROĞLU

Dr. Sami Ulus Kadın Doğum ve Çocuk Hastanesi, Pediatrik Hematoloji ve Onkoloji Bölümü

E-mail: drnilguner23@gmail.com

Orcid No (Sırasıyla): 0000-0002-9956-4054, 0000-0001-6146-3509, 0000-0002-4549-7474, 0000-0003-0959-1655

GİRİŞ

Çölyak hastalığı (ÇH); gluten içeren arpa, buğday, yulaf gibi yiyeceklerin tüketilmesi ile ortaya çıkan, immünolojik olayların da eşlik ettiği bir enteropatidir. Klasik çölyak hastalığı, küçük yaşlarda ortaya çıkabilirken, atipik hastalık adolesan çağda ortaya çıkma eğilimindedir. Farklı tanı - tarama yöntemlerinin artması ile çölyak hastası çocukların erken tanı ve müdahalesi mümkün olmuştur. Serolojik testler daha güvenilir hale gelmesine rağmen, özellikle 2 yaş altındaki çocuklarda testlerle ilgili sorunlar devam etmektedir (1, 2).

Sindirim sistemine gluten girişi ile ince bağırsak mukozası ile etkileşim olur ve bazı immünolojik olaylar görülmeye başlar. CD4+ gluten duyarlı T hücrelerinin Th1/Th0 tipi bir enflamatuvar cevabı aktive etmesi ile immünolojik yanıt başlar.

Doku transglutaminaz (dTG) mekanik irritasyon veya enflamasyona yanıt olarak enflamatuvar ve endotelial hücrelerden ve fibroblastlardan salgılanan intrasellüler bir enzimdir. Arpa, buğday gibi yiyeceklerdeki gluten, glutaminden zengin proteinlerle çapraz bağlantı oluşturur. Aynı zamanda, glutenin içerisinde yer alan glutamin artıkları glutamine deamide olur. İnsan Lökosit Antijeni (HLA); DQ2 ve DQ8'e bağlanmayı arttıran özellik, gluten peptitlerinde deamidasyon ile oluşan negatif yüküdür. Bu da T hücrelerinin uyarıcı kapasitesini artırır. Gluten peptitlerinin HLADQ2 ve DQ8 pozitif hücrelere sunulması ile immünolojik yanıt tetiklenir. Oluşan immün yanıt ile ince bağırsaklarda villus atrofisi, kript hipertrofisi görülür ve yüzey epitelinin hasarı ile sonuçlanır (3, 4).

Son zamanlarda, serum delta nötrofil indeksi (DNI) yeni bir enflamatuvar belirteç olarak kullanılmaktadır. Dolaşımdaki olgunlaşmamış granülositlerin fraksiyonunu yansıtan DNI'yi belirlemek için özel otomatik kan hücresi analizörleri geliştirilmiştir. Enfeksiyon, stres ve sistemik inflamasyon; olgunlaşmamış / toplam granülosit oranını veya nötrofil bant sayısını artırır, bunun sonucunda DNI olgunlaşmamış granülositlerin varlığının bir ölçüsü olarak ve sola doğru bir granülosit kaymasının göstergesi olarak kullanılabilir (5, 6). Bu çalışmada, çölyak hastalığındaki aktivite belirteçlerini, özellikle de

DNI'nin önemini değerlendirmeyi amaçladık. Pozitif kan kültürü, septik şok, yaygın intravasküler koagülasyon ve sepsis ile ilişkili çeşitli çalışmalarda da DNI indeksi kullanılmıştır (7, 8).

Literatür değerlendirildiği zaman; bu çalışma, klinik bir ortamda DNI ve çölyak hastalığı şiddeti arasındaki ilişkiyi değerlendiren ilk çalışmadır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 2019 ve Aralık 2019, tarihleri arasında Dr. Sami Ulus Kadın Doğum ve Çocuk Hastanesi pediatrik gastroenteroloji polikliniğine başvuran önceden çölyak hastalığı tanısı almış olan 99 çocuk ve ergen (18 yaş altı) çalışmaya dahil edildi. Çölyak hastalığı tanısı; anti doku transglutaminaz ve endoskopik duodenal biyopsi sonuçlarına göre konuldu. Çölyak tanısı ile izlenen hastaların aktivasyon kriterleri açısından; yaş, cinsiyet, tanı süresi, beyaz küre (BK), absolu nötrofil sayısı (ANS), hemoglobin (HB), MCV, trombosit, DNI, anti doku transglutaminaz Ig A (dTGA), anti doku transglutaminaz Ig G (dTGG) ve selektif immünglobulin A (IgA) eksikliği açısından IgA düzeyleri kaydedildi. Normal aralıklar; d TGA ve d TGG için Euroimmun, ELISA metodu negatif: <20 RU/mL, pozitif: ≥20 RU/mL, Ig A düzeyi için yaş aralığına göre normal aralık referans alındı. Ig A düzeyleri düşük olan hastalarda, d TGG değeri dikkate alındı. Delta nötrofil indeksi, beyaz kan hücreleri, hemoglobin ve trombositler dahil olmak üzere tam kan sayım değerleri, otomatik bir kan hücresi analizörü (ADVIA 2120; Siemens, Forchheim, Almanya) kullanılarak değerlendirildi. Akış sitometrik ilkelerine dayanan özel otomatik kan hücresi analizörleri, iki bağımsız BK analiz yöntemini içerir. Bunlar; sitokimyasal reaksiyon içeren miyeloperoksidaz (MPO) kanalı ve ışık demeti içeren nükleer lobülerlik kanalıdır. DNI, belirli bir hematolojik analizörde iki bağımsız kanaldan elde edilen lökosit diferansiyellerini kullanmak için tasarlanmıştır. Delta nötrofil indeks değerleri, olgunlaşmamış nötrofiller olarak kabul edilen polimorfonükleer miyeloid türevi baskılayıcı hücreleri (PMN-MDSC) ve nükleer lobülerlikten yoksun MPO-reaktif hücreleri yansıtır. Lökosit alt fraksiyonu olarak, dolaşımdaki olgunlaşmamış granülositleri tespit eder. MPO tungsten-halogen kanalına dayalı optik sistem kullanılarak; boyut ve MPO içeriği boyama yoğunluğuna göre

granülosit, lenfosit ve monosit ölçümleri yapıldı. Sonrasında, lobülerlik / nükleer yoğunluk kanal lazer diyotuna dayalı optik sistem, hücre tiplerini lobülerlik / nükleer yoğunluk ve boyuta göre hesaplayıp ve sınıflandırdı. DNI, olgun PMN lökositlerinin fraksiyonunun MPO reaktif hücrelerin toplamından çıkarılmasıyla hesaplandı. Diğer bir deyişle, formül kullanılarak elde edilen DNI: (nötrofil alt fraksiyonu + miyeloperoksidaz kanalında ölçülen eozinofil alt fraksiyonu) - (nükleer lobülerlik kanalında ölçülen polimorfonükleer alt fraksiyon) ile ölçüldü (9).

Çölyak hastalığı aktivasyon kriterleri arasında yer alan dTGA, dTGG, Ig A değerleri ile inflamasyon belirteci olan DNI karşılaştırıldı.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analiz SPSS 25.0 paket programı ile yapılmıştır. Sürekli değişkenler için ortalama ve standart sapma, kategorik değişkenler için betimsel istatistikler kullanılmıştır.

Değişkenler arasındaki korelasyonların çıkarılmasında önce Kolmogrov Smirnov normallik testi daha sonra Spearman Korelasyon analizi yapılmıştır. Tüm istatistiksel hesaplamalar %95 güven aralığında $p < 0,05$ anlamlılık düzeyinde değerlendirilmiştir.

ETİK KURUL

Bu çalışma için Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alındı (No: 012019/2029).

BULGULAR

Çalışmaya 45'i kız (% 45,5), 54'ü erkek (% 54,5) olmak üzere 3 - 17 yaş arası toplam 99 çölyak hastası dahil edildi (**Tablo 1**).

Tablo 1: Hastaların Demografik Özellikleri

Değişkenler	n=99 (%)
Yaş grupları, n (%)	
Okul öncesi (3-5 yaş)	9 (9,1)
Okul çağı (6-9 yaş)	24 (24,2)
Adolesan (10-17 yaş)	66 (66,7)
Cinsiyet, n(%)	
Kız	45 (45,5)
Erkek	54 (54,5)

Araştırmaya katılan 99 hastanın laboratuvar ve tanı sonuçları incelendiğinde tanı süreleri ortalama (ort) \pm Standart Sapma (SS): 3.2 ± 2.3 , BK değerleri $ort \pm SS$: 6483.63 ± 1742.01 , ANS değerleri

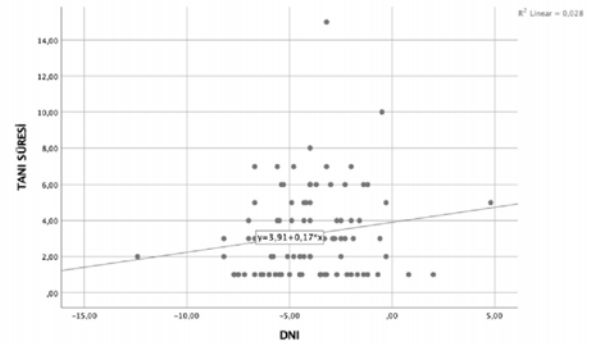
$ort \pm SS$: 3478.68 ± 1505.64 , HB değerleri $ort \pm SS$: 13.30 ± 1.24 , MCV değerleri $ort \pm SS$: 82.27 ± 6.08 , PLT değerleri $ort \pm SS$: 313181.81 ± 85987.34 , DNI değerleri $ort \pm SS$: -4.11 ± 2.40 , dTGA değerleri $ort \pm SS$: 55.10 ± 94.81 , Ig A değerleri $ort \pm SS$: 139.37 ± 79.05 ve dTGG değerleri $ort \pm SS$: 19.78 ± 35.86 olarak saptandı (**Tablo 2**).

Tablo 2: Hastaların Laboratuvar ve Tanı Sonuçları

Değişkenler	Ort \pm Std.sapma
Beyaz Küre	6483,63 \pm 1742,01
ANS	3478,68 \pm 1505,64
Hemoglobin	13,30 \pm 1,24
MCV	82,27 \pm 6,08
Trombosit	313181,81 \pm 85987,34
DNI	-4,11 \pm 2,40
d TGA	55,10 \pm 94,81
Ig A	139,37 \pm 79,05
d TGG	19,78 \pm 35,86

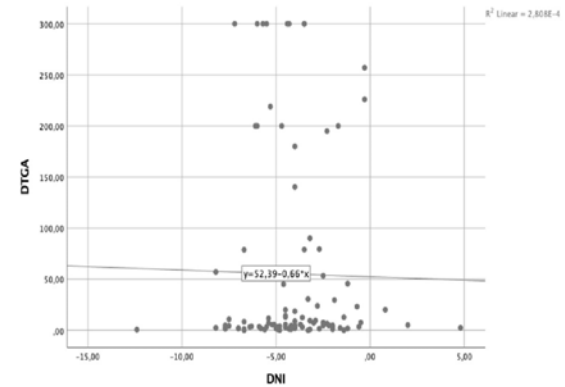
ANS: Absolü nötrofil sayısı, DNI: Delta nötrofil indeksi, dTGA: Anti doku transglutaminaz Ig A antikorü, Ig A: İmmünglobülin A, dTGG: Anti doku transglutaminaz Ig G antikorü.

Delta Nötrofil İndeksi (DNI) ile tanı süresi arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,094$ $r=0,169$), (**Şekil 1**).



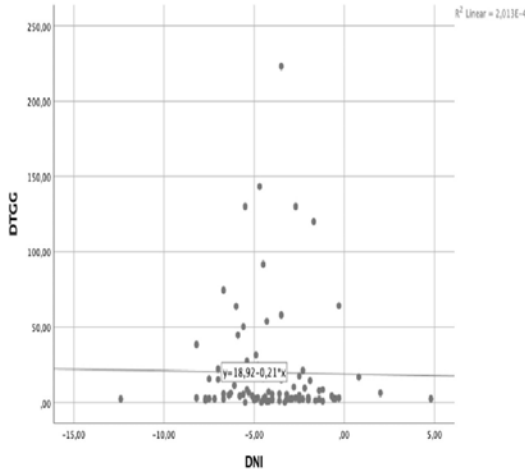
Şekil 1: Delta nötrofil indeksi (DNI) ile tanı süresi arasındaki korelasyon eğrisi

Delta Nötrofil İndeksi ile dTGA arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,256$ $r=0,115$), (**Şekil 2**).



Şekil 2: Delta nötrofil indeksi (DNI) ile dTGA arasındaki korelasyon eğrisi

Delta Nötrofil İndeksi ile dTGG arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,359$ $r=-0,094$), (**Şekil 3**).



Şekil 3: Delta nötrofil indeksi (DNI) ile DTGG arasındaki korelasyon eğrisi

Delta Nötrofil İndeksi ile IgA arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,259$ $r=0,115$).

TARTIŞMA

Bizim çalışmamızda, hasta grubunun % 66.7'nin adolesan grupta olması nedeni ile ve glutensiz diyet uyumu yeterli olmadığından, takipte kullanılan serolojik testlerin yanında, rutin hemogramda yer alan DNI'nin kullanılabilmesi düşünüldü. Akut inflamasyonda kullanılan DNI değerleri ile çölyak hastalığında kullanılan diğer aktivasyon kriterleri karşılaştırıldı ancak anlamlı bir ilişki saptanmadı. Çölyak hastalığı tanısı almış hastaların tanı süreleri ile DNI arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.

DNI, akım sitometriye dayalı bir hematolojik analizörle hesaplanan yeni bir enflamatuar belirteçtir (9). DNI değeri, akut apandisit, bakteriyel peritonit ve sepsis gibi birçok farklı durumda çalışılmıştır ve sonuçlar; komplike akut apandisitte önemli ölçüde arttığını, spontan bakteriyel peritonitte 30 günlük mortalitenin belirlenmesi için yararlı bir prognostik faktör olduğunu göstermiştir ve sepsisli hastalarının erken teşhisi ve prognostik değerlendirmesi için yararlı bir belirteçtir (9). Çölyak hastalığı ve DNI korelasyonu arasında literatürde bilgi yoktur.

Çölyak hastalığında; ince bağırsakta oluşan hasar, bağırsak mukozasında yer alan proteenlere karşı hastanın lokal ve sistemik antijen üretiminden kaynaklanır (10). Bu nedenlerle intestinal immünitinin bozulması ile bağırsak geçirgenliğinde artış olur (11). Sonuç olarak, diyet antijenleri ve bakteriyel antijenler bozulmuş

olan mukoza bütünlüğünden geçerek lenfatik dokuyu uyarır. Sonuç olarak, çeşitli proinflamatuar sitokinler, tümör nekrozis faktör (TNF), interlekin (IL) 1 ve IL-6 gibi, kemokinler ve eikazonoidlerin salınımını artırır. Çölyak hastalığındaki immunolojik ve enflamatuar süreçler nedeni ile günümüzde çeşitli çalışmalarda da kullanılan enflamatuar bir belirteç olan DNI bu çalışmada çölyak hastalığındaki aktivasyon belirteçleri korelasyon açısından değerlendirildi. Ancak inflamasyonda mutlak değeri artan DNI ile d TGA, d TGG arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Çölyak hastalığı tanısında en duyarlı testlerden biri olan ve immünofloresan yöntemi ile bakılan Anti - endomisyal antikor (EMA) testi uygulanma zorluğu, maliyet yüksekliği ve nedeniyle çok gerekli olmadıkça tercih edilmemektedir (12).

Hastanemizde EMA testi çalışılmadığı için çalışmaya dahil edilemedi. dTGG antikorları ELİSA, immünokromatografi yöntemi gibi farklı yöntemlerle çok hızlı ve kolay sonuç vermesi, ucuz olması ve güvenilirliğinin yüksek olması nedeniyle taramada veya şüpheli olguların saptanmasında kullanılması önerilen ilk testtir (13).

Testin titresi villüs atrofinin şiddeti ile korelasyon gösterir. Yüksek, özellikle normalin 10 katını aşan dTGG antikor düzeyinin villöz atrofiyi düşük ya da sınır değerlerden daha iyi gösterdiği saptanmıştır (14 - 16). Gerek EMA gerek dTGG, IgA yapısındaki antikorların 2 yaş altındaki çocuklarda güvenilirliği düşüktür ve yalancı negatif sonuç alma olasılığı yüksektir. Çölyak hastalığı başka hastalıklarla da ilişkilendirilebilir, örneğin; serum IgA eksikliği, tip 1 diyabetes mellitus, alopesi areata veya vitiligo. Selektif IgA eksikliği olan hastalarda çölyak hastalığı 10 kat daha sıktır (17). Çalışmamızda, 6 hastada selektif (% 6.06) IgA eksikliği saptandı. Selektif Ig A eksikliği genel popülasyonda 1: 300 ile 1: 3000 arasında değişir (18). Tanısal testlerin seçimi ve değerlendirilmesi aşamasında bu nedenle IgA eksikliği de akılda tutulmalıdır. Serum total IgA düzeylerine bakılarak IgA eksikliğinin dışlanması gereklidir. Çalışmamızda bu nedenle Ig A değerleri de değerlendirilmiş olup, IgA eksikliğinde (serum Ig A düzeyi <0.2 g/L) özellikle Ig G sınıfı antikorların bakılması tercih edilmelidir. Bu nedenle çalışmada d TGA yanında, d TGG de değerleri de çalışmaya dahil edildi. IgA eksikli-

ği olmayan bir bireyde IgA sınıfı çölyak hastalığı antikoları negatif ise belirtilere ÇH'nın yol açma olasılığı düşüktür ve 2 yaş altı çocuk, sınırlı gluten alımı, ağır belirtiler, ailevi yatkınlık, risk arttıran durum varlığı, immünsüpresif ilaç kullanımı gibi özel bir durum yoksa ileri tetkik gerekli değildir. Çölyak antikoları negatif, ancak klinik bulgular kuvvetli bir şekilde çölyak hastalığını düşündürüyorsa, ince bağırsak biyopsisi ve HLA-DQ taraması yapılması önerilmektedir.

Histolojik inceleme bulguları çölyak hastalığı ile uyumlu ancak HLA-DQ2/ DQ8 heterodimerlerinin negatifse çölyak hastalığı tanısı uzak bir olasılıktır ve diğer olası tanıları düşünmek gereklidir (3). Çölyak hastalığı saptanan olgularda anemi de sık görülen bir sorundur. Aneminin semptom gösteren indeks olup olmadığı, bu nedenle tüm çölyak hastalığı vakalarının demir eksikliği anemisi için değerlendirilmesi gerekir (19, 20). Doğanç ve ark.'nın yaptığı çalışmada, tüm vakaların % 50'sinden fazlasında demir eksikliği anemisi saptanmıştır (20). Bizim çalışmamızda hastalarımızın % 11.1'inde demir eksikliği anemisi tespit ettik.

Çalışmamızın en büyük kısıtlılığı hasta sayısının az olmasıdır. Hastanemizde çalışılmadığı için EMA düzeyi bakılamamıştır.

SONUÇ

Çölyak hastalığının erken tanı alıp tedavi edilmesi çok önemlidir. Glutensiz diyet sonrası semptomlar gerilemekte ve daha ciddi çölyak ilişkili hasarların gelişmesi önlenmektedir.

Hastaların takipte diyet uyumunu belirlemek için kullanılan serolojik testler, bir çok inflamatuvar durumda kullanılan ve rutin hemogram parametrelerinden biri olan DNI düzeyi ile karşılaştırıldı ancak istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. Çölyak hastalarının takibinde diyet uyumu ileri çalışmalar ile belirlenebilir.

KAYNAKLAR

1. Moore JK, West SR, Robins G. Advances in celiac disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2011; 27(2):112-118.
2. Dewar D, Pereira SP, Ciclitira PJ. The pathogenesis of celiac disease. *Int J Biochem Cell Biol* 2004; 36(1): 17-24.
3. Maiuri L, Ciacci C, Ricciardelli I, et al. Association between innate response to gliadin and activation of pathogenic T cells in coeliac disease. *Lancet* 2003; 362(9377): 30-37.

4. Salvati VM, Mac Donald TT, Blanco GV, et al. Enhanced expression of interferon regulatory factor-1 in the mucosa of children with celiac disease. *Pediatr Res* 2008; 54(3): 312-318.

5. Dotson JL, Crandall WV, Zhang P, et al. Feasibility and Validity of the Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index in Routine Clinical Practice. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015 ; 60(2): 200-204.

6. Hyams JS, Ferry GD, Mandel FS, et al. Development and validation of a pediatric Crohn's disease activity index. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1991; 12(4) : 439-447.

7. Sydora MJ, Sydora BC, Fedorak RN. Validation of a point-of-care) desk top device to quantitate fecal calprotectin and distinguish inflammatory bowel disease from irritable bowel syndrome. *J Crohns Colitis* 2012; 6(2): 207-214.

8. Atkinson M, Leonard MB, Herskovitz R, Baldassano RN, Denburg MR. Changes in Hecpidin and Hemoglobin After anti-TNF-alpha Therapy in Children and Adolescents with Crohn's Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018; 66(1): 90-94.

9. Uysal NŞ, Eroğlu H, Özcan Ç, Sahin D, Yucel A. Is the serum delta neutrophil index level different in gestational diabetic women? *J Matern Fetal Neonatal Med* 2020 ;33(19):3349-3354.

10. Macdonald S (Editor). *Gastroenterology*. In: Shaw V, Lawson M. *Clinical Paediatric Dietetics*. 3rd ed. Oxford: Blackwell Publishing 2007: p. 100-3.

11. Novacek G, Miehsler W, Wrba F, Ferenci P, Penner E, Vogelsang H. Prevalence and clinical importance of hypertransaminasaemia in coeliac disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999;11(3):283-288.

12. Hill ID, Dirks MH, Liptak GS, et al. Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 40(1): 1-19.

13. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, et al. ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis; ESPGHAN Gastroenterology Committee. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 54(1): 136-160.

14. Dahlbom I, Korponay-Szabo IR, Kovacs JB, Szalai Z, Mäki M, Hansson T. Prediction of clinical and mucosal severity of coeliac disease and dermatitis herpetiformis by quantification of IgA/IgG serum antibodies to tissue transglutaminase. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;50(2):140-146.

15. Hill PG, Holmes GK. Coeliac disease: A biopsy is not always necessary for diagnosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27(7):572-575.

16. Vivas S, Ruiz de Morales JG, et al. Duodenal biopsy may be avoided when high transglutaminase antibody titers are present. *World J Gastroenterol* 2009;15(38):4775-4780.

17. Cataldo F, Marino V, Ventura A, Bottaro G, Corazza GR. Prevalence and clinical features of selective immunoglobulin A deficiency in coeliac disease: an Italian multicentre study. Italian Society of Paediatric Gastroenterology and Hepatology (SIGEP) and 'Club del Tenue' Working Groups on Coeliac Disease. *Gut* 1998; 42(3): 362-365.

18. Hammarstrom L (Editor). Genetic approach to common variable immunodeficiency and IgA deficiency. In: Ochs H, Smith CIE, Puck J. *Primary Immunodeficiency Diseases, A Molecular and Genetic Approach*. 1 st ed, Oxford, Oxford University Press 1999: pp. 250-262.

19. Murray JA. Celiac disease in patients with an affected member, type 1 diabetes, iron-deficiency, or osteoporosis? *Gastroenterology* 2005; 128(1): 52-56.

20. Doganci T, Bozkurt S. Celiac disease with various presentations. *Pediatr Int* 2004; 46(6):693-696.

AMNİYON SIVI EMBOLİSİ: OLGU SUNUMU

AMNIOTIC FLUID EMBOLISM: CASE REPORT

Gülçin PATMANO, Tuğba BİNGÖL TANRIVERDİ

SBÜ Mehmet Akif İnan Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği

ÖZ

Amniyon sıvı embolisi (ASE) gebelikte, doğum esnasında veya doğumdan sonra gelişebilen, oldukça nadir görülen ancak yaşamı tehdit eden ciddi bir klinik durumdur. Mortalite oranlarının bazı yayınlarda %90'lara kadar ulaştığı belirtilmektedir. Kesin tanı postmortem incelemede amniyotik sıvı komponentlerinin annenin pulmoner dolaşımında görülmesi ile konur. Yaşayan hastalarda klinik tablo ile ancak teşhis konulabilir. Vakamız sağlıklı 21 yaşında multigravid, erken membran rüptürü nedeniyle sezaryen operasyonu yapılan 39 haftalık gebe idi. Sezaryen operasyonunun bitimine yakın solunum yetmezliği ve dolaşım kollapsı gelişmesi üzerine hasta yoğun bakım ünitesinde tedavi edildi. Yaklaşık 30 dakikalık kardiyopulmoner resusitasyon (KPR) ve ciddi komplikasyonlara rağmen hasta sekelsiz olarak hastaneden taburcu edildi.

ANAHTAR KELİMELER: Amniyon Sıvı Embolisi, Kardiyopulmoner Arrest, Ventriküler Fibrilasyon

ABSTRACT

Amnion fluid embolism (ASE) is a very rare but life - threatening clinical condition that can develop during pregnancy, during delivery or after delivery. Mortality rates are reported to reach up to 90% in some publications. The definitive diagnosis is made by the presence of amniotic fluid components in the pulmonary circulation of the mother in postmortem examination. The diagnosis can only be made by the clinical picture of the surviving patients. Our case was a healthy 21 - year-old multigravid, and a 39 - week pregnant woman who underwent cesarean section due to early membrane rupture. When respiratory failure and circulatory collapse developed near the end of the cesarean section, the patient was treated in the intensive care unit. Despite 30 minutes of cardiopulmonary resuscitation and serious complications, the patient was discharged from the hospital without any sequelae.

KEYWORDS: Amniotic Fluid Embolism, Cardiopulmonary Arrest, Ventricular Fibrillation

Geliş Tarihi / Received: 11.04.2019

Kabul Tarihi / Accepted: 05.12.2019

Yazışma Adresi / Correspondence: Uzm.Dr.Gülçin PATMANO

SBÜ Mehmet Akif İnan Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği

E-mail: gulcinpatmano@gmail.com

Orcid No (Sırasıyla): 0000-0001-9138-035X, 0000-0003-1303-9695

GİRİŞ

Amniyotik sıvı embolisi (ASE), gebeliğe özgü, nadir, öngörülemeyen, hayatı tehdit edici bir komplikasyondur. İlk olarak Meyer tarafından 1926'da tanımlanmıştır (1).

ASE insidansının 1/8000 ila 1/80000 aralığında olduğu bildirilmiştir. ASE gelişenlerde mortalite oranları çok farklı olarak karşımıza çıkmaktadır. Bir çalışmada bu oran %27 iken diğer çalışmada %80 - 90 olarak belirtilmiştir (2, 3). Tüm anne ölümlerinin %10'una neden olduğu tahmin edilmektedir. Sağ kalanların bir çoğunda nörolojik sekeller kalmaktadır.

Biz bu olgu sunumunda ASE sonucu kardiyak arrest gelişen hastamıza tanı konması ve tedavi aşamalarını tartışmayı amaçladık.

OLGU SUNUMU

Yirmi bir yaşında kadın hasta, 39 haftalık gebelik erken membran rüptürü nedeniyle kadın doğum kliniğine başvurdu. Hastanın daha önceden geçirilmiş sezaryen operasyonu mevcuttu.

Hastanın sezaryen operasyonu ile gebeliğine son verilmesi planlandı. Bilinen herhangi bir ek problemi olmayan hastaya L4-5 seviyesinden 12 mg bupivacaine (Marcaïne, AsrtraZeneca, UK) ile spinal anestezi uygulandı. Hastanın hemodinamisi stabil idi. Sağlıklı erkek bebek doğurtuldu. Hastanın operasyonunun bitmesine yakın ciltaltı sütürlerine geçildiği sırada hastada hipotansiyon gelişti. Hastanın spinal anestezi seviyesi pin-prick testi ile değerlendirildi ve T4 seviyesinde tespit edildi. Hastaya aralıklı olarak efedrin uygulandı, maske ile 4 lt/dk oksijen desteği verilmeye başlandı. Bu esnada hastanın tansiyonu 30/50 mmHg'a kadar düştü, solunum güçlüğü ve bilinç bulanıklığı gelişti. Hasta entübe edildi. Sonrasında hastada kardiyak arrest görüldü. Hastada 20 dakikalık kardiyopulmoner resusitasyon (KPR) sonrası ventriküler fibrilasyon (VF) ritmi görüldü. Hastada defibrilasyondan sonra normal sinüs ritmi gözlemlendi. Hastaya santral venöz kateter takıldı, invaziv arteriyel monitorizasyon yapıldı. Kan gazında pH: 6.9 olan hastaya bikarbonat tedavisi yapıldı. Hasta kardiyoloji birimi ile konsulte edildi. Yastaya ekokardiyografi (EKO) yapıldı. Sağ ventrikülde genişleme ve hipokinezi tespit edildi. Bu esna-

da hastada ardarda 3 kez VF ritmi saptanıp sonrasında arrest olan hastaya KPR uygulanmaya devam edildi. Dirençli VF tanısı ile hastaya amiodarone (Cordorone, Sanofi, Fransa) tedavisi başlandı. Hastaya toplamda 30 dakika KPR uygulanmış oldu. Hipotansif olan hastaya noradrenalin infüzyonu başlandı. Hastada pulmoner tromboemboli (PTE)? intrakraniyal hadise? ön tanıları ile kraniyal tomografi (BT) ve kontrastlı toraks BT çekildi. Hasta yoğun bakım ünitesine alındı.

Hastanın toraks BT'si "Bilateral plevral effüzyon izlenmektedir. Her iki akciğer parenkiminde buzlu cam dansite artışları ve septal kalınlaşmalar izlenmiştir (ARDS?)" şeklinde raporlandı (Şekil 1).



Şekil 1: Toraks Bilgisayarlı Tomografi Görüntüsü

PTE ve intrakraniyal hadise açısından herhangi bir patoloji saptanmadı. Hastaya sedasyon başlandı ve hipotermi uygulandı. Altı saat sonra tansiyonları toparlayan hastanın inotropik destek tedavisine son verildi. Taşikardisi mevcut olan hasta tekrar kardiyoloji birimi ile konsulte edildi. EKO yapılan hastanın ejeksiyon fraksiyonu (EF) %45, global ventriküler hipokinezi mevcut şeklinde yorumlandı. Anne kanında fetal skuamöz hücrelerin görülmesinin tanı için yardımcı olduğu önceki yayınlarda belirtildiğinden, hematoloji birimi ile konsulte edilerek hastanın santral venöz kanı hematoloji uzmanına gönderildi. Çok sayıda periferik yayma yaptığı ve bazılarında skuamöz hücrelere benzer yapılar gördüğünü belirtmesi üzerine, bu bilginin tanıyı desteklediği düşünüldü. Hasta 48 saat sonra ekstübe edildi. Akciğer patolojisi de düzeldikten sonra kadın doğum servisine çıkarıldı ve sorunsuz bir şekilde evine taburcu edildi.

Hastadan olgu sunumu yapılacağına dair yazılı 'Bilgilendirilmiş Onam Formu' alınmıştır.

TARTIŞMA

ASE doğum esnasında, travayda, postpartum erken dönemde (%63 - 76) ve postpartum 48 saat içinde (%13) meydana gelebilir. ASE'nin mekanizması iyi anlaşılmamıştır. Normalde intakt fetal membranlar, maternal dolaşımda amniyotik sıvının girişine izin vermez (4). ASE, yalnızca bu bariyerde bir kırılma olduğunda oluşur. Postmortem incelemelerde maternal pulmoner damarlarda amniyotik sıvı komponentlerin bulunmasıyla kesin tanı konulabilir. Amniyotik sıvı bileşenleri, elektrokimyasal gradient veya basınç yoluyla plasental bölgeler ve endoservikal damarlardan maternal sirkülasyona katılır (5).

ASE, prostaglandinler, lökotrienler ve bunun gibi birçok iltihap aracının zincir reaksiyonunu içeren bir proestir. Bu mekanizma anafilaksi ve septik şoka benzer (6). Bu yüzden ASE'ye "gebeliğin anafilaktik şoku" denilmektedir.

Klasik ASE semptomları arasında solunum sıkıntısı, değişen mental durum, derin hipotansiyon, koagülopati ve ölüm bulunur (7). Diğer belirti ve bulgular mide bulantısı, kusma, ateş, titreme ve baş ağrısıdır. Amniyotik sıvı embolizminin teşhisinde uluslararası kriterler: ASE'nin klinik teşhisi (başka herhangi bir potansiyel açıklama bulunmadığında gözlenen belirtiler ve semptomlar için; akut hipotansiyon veya kardiyak arrest, akut hipoksi veya koagülopati) veya patolojik/postmortem tanı (pulmoner dolaşımda fetal squam/artık varlığı) dır (8, 9). Pulmoner arter dolaşımındaki skuamöz hücrelerin tespiti ASE için patognomonik değildir, çünkü ASE'siz hamile kadınların ve hamile olmayan kadınların % 21'inde tespit edilmiştir. Fetal skuamöz hücreler maternal pulmoner arter dolaşımında çok fazla miktarda bulunması halinde, nötrofillerle kaplı bulunması halinde veya diğer fetal artıklarla birlikte olduklarında teşhisi desteklemektedir (7). Bizim vakamızda ASE'nin klinik teşhisi ile tanı konuldu. Santral venöz anne kanında fetal skuamöz hücrelerin görülmesi de tanıyı destekledi. Olguların %70'i doğum sırasında, %19'u sezaryen sırasında kaydedilmiş ve %11'i vajinal doğumun hemen ardından meydana gelmiştir (6).

Hastamız sezaryen sırasında aktif semptomlar gösterdi. Sezaryen doğum yapan kadınlarda ASE sıklığının arttığı bilinmektedir. Hastaların yaklaşık %83'ü Dissemine intravasküler koagülasyon (DIC) ile uyumlu laboratuvar anormallikleri veya klinik bulgular gösterir. Olguların %50'sinde koagülopatiler 4 saat içinde, genellikle semptomların başlamasından 20 - 30 dakika sonra başlar (6). Hastamızda koagülasyon parametrelerinde hafif bozulma oldu ancak DIC tablosu gelişmedi ve masif kanama görülmedi (**Tablo 1**).

Tablo 1: Yoğun bakım takip süresince hastanın laboratuvar değerleri

	Hg (gr/dl)	PLT 10 ³ /μl	PT	APTT	INR	Fibrinojen (g/l)	D-Dimer
Preop	14.3	174	13.2	24.9	1.02		
Pstop	11.4	175	17.9	27.6	1.50	170	10
Pstop 6. st	11.2	278	15	25	1.26	257	
Pstop 24. st	11.8	177	13.1	27	1.08	292	11
Pstop 48. st	9.3	160	13	25	1.3		
Normal Değer	11-16	155-400	10-14.5	21-36	0.85-1.2	180-380	0-0.50

APTT: aktive parsiyel protrombin zamanı, Hg: hemoglobin, INR: international normalized ratio, PLT: platelet, PT: protrombin zamanı, preop: preoperatif, pstop: postoperatif, st: saat

Spesifik bir ASE tedavi şekli yoktur. ASE'de tedavi yönetimi multidisipliner olmalı ve hasta yoğun bakım ünitesinde tedavi edilmelidir. ASE yönetiminin temeli, hava yolu desteği, doku oksijenasyonu, solunum ve dolaşım ve koagülopatinin düzeltilmesidir (10). Doku oksijenasyonunu korumak için, entübasyon ve pozitif basınçlı ventilasyon yoluyla %100 ilave oksijen gereklidir. İntravasküler hacim, kristaloidler ve kolloidlerle korunmalıdır, gerekirse inotropolar ve vazopressörler uygulanabilir. Amaç, dolaşımı iyileştirmek ve renal perfüzyon ve idrar çıkışını sürdürmektir (11). Ciddi kanama durumunda, trombosit, taze donmuş plazma ve kriyopresipitat gibi kan ve kan ürünleri hızlı bir şekilde hazırlanmalıdır. Uterin arter embolizasyonu ve rekombinant faktör VII, geleneksel kan ve kan ürünü transfüzyonuna dirençli şiddetli koagülopatilerde kullanılabilir (12, 13).

Sonuç olarak, ASE uygulanan hastanın tedavisi, anafilaktik şokun tedavisine benzer. Erken müdahale ve başarılı transfüzyon sayesinde hastalar hayatta kalabilir. Bu sebeple ASE yönetimi kan ve kan ürünlerinin transfüzyonunun gerçekleştirilebileceği, üçüncü basamak yoğun bakım üniteleri bulunan hastanelerde gerçekleştirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Meyer JR. Embolia pulmonar amnio caseosa. Brasil Medico 1926; 2:301.

- 2.** Kramer M, Rouleau J, Liu S, et al. Amniotic fluid embolism: incidence, risk factors, and impact on perinatal outcome. *BJOG* 2012; 119:874–879.
- 3.** Gilmore DA, Wakim J, Secrest J, et al. Anaphylactoid syndrome of pregnancy: a review of the literature with latest management and outcome data. *AANA J* 2003; 71:120.
- 4.** Roche WD Jr, Norris HJ. Detection and significance of maternal pulmonary amniotic embolism. *Obstet Gynecol* 1974; 43:729–731.
- 5.** Resnik R, Swartz WH, Plummer MH, et al. Amniotic fluid embolism with survival. *Obstet Gynecol* 1976; 47:295–298.
- 6.** Clark SL, Hankins GD, Dudley DA et al. Amniotic fluid embolism: Analysis of the national registry. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 1159–1167.
- 7.** Agudelo AC, Romero R. Amniotic fluid embolism: an evidence-based review. *Am J Obstet Gynecol.* 2009; 201(5): 445.e1–445.13.
- 8.** Royal College of Obstetricians and Gynecologists. UK Obstetric Surveillance System Amniotic fluid embolism. Available at: <https://www.npeu.ox.ac.uk/ukoss/current-surveillance/amf>. Accessed June 9, 2016.
- 9.** Australasian Maternal Outcomes Surveillance System Amniotic fluid embolism. Available at: <http://www.amoss.com.au/content/amniotic-fluid-embolism-afe>. Accessed June 9, 2016.
- 10.** Kramer MS, Rouleau J, Baskett TF, et al. Amniotic-fluid embolism and medical induction of labour: a retrospective, population-based cohort study. *Lancet* 2006;368(9545):1444–1448.
- 11.** Aurangzeb I, George L, Raoof S. Amniotic fluid embolism. *Crit Care Clin* 2004; 20: 643–650.
- 12.** Benson MD, Kobayashi H, Silver RK, et al. Immunologic studies in presumed amniotic fluid embolism. *Obstet Gynecol* 2001;97(4):510–514.
- 13.** Lim Y, Loo CC, Chia V, et al. Recombinant factor VIIa after amniotic fluid embolism and disseminated intravascular coagulopathy. *Int J Obstet Gynecol* 2004;87:178–179.

KÜRESEL ISINMANIN MANTAR ENFEKSİYONLARINA ETKİSİ

THE EFFECT OF GLOBAL WARMING ON FUNGAL INFECTIONS

Nurnehir BALTACI¹, Ayşe KALKANCI²

¹Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı
²Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı

ÖZ

Küresel ısınma, artan deniz seviyeleri, gıda yetmezliği ve açlık, küresel yağış düzenindeki değişiklikler, bitki ve hayvan popülasyonlarındaki değişiklikler ve ciddi sağlık etkileri de dahil olmak üzere zaman içinde önemli sonuçlara yol açan tehditli bir süreçtir. Yaşadığımız yüzyılda antropojenik sera gazı üretimine bağlı olarak, 40 milyon yılın en sıcak periyodunu yaşamamız beklenmektedir. Küresel ısınmanın enfeksiyon hastalıklarında önemli etkiler oluşturacağı ön görüldüğünden, özellikle vektör kaynaklı hastalıklar, gıda ve su kaynaklı hastalıklar, bakteriyel ve viral enfeksiyonlar üzerine araştırmalar yoğunlaşmıştır. Ancak mantar enfeksiyonları ile ilgili çalışmalar oldukça azdır. Küresel ısınmaya bağlı olarak küresel ortalama sıcaklığın, vücut sıcaklığına yaklaşmasını adına kazanılan her 1° C için, termofilik ve termotolerant saprofit mantar türleri potansiyel patojenlere dönüşebilmektedir. Dolayısıyla mevcut küresel ısınma ile mantar hastalıklarının prevalansının artma ihtimali oldukça yüksektir. Bu derlemede küresel ısınma sonucunda mantar enfeksiyonlarının prevalansında oluşabilecek artışa dikkat çekmek amaçlanmıştır.

ANAHTAR KELİMELER: Küresel Isınma, İklim Değişikliği, Mantar Hastalıkları

ABSTRACT

Global warming is a threatening process with significant consequences over time, including increased sea levels, food insufficiency and famine, changes in global precipitation patterns, changes in plant and animal populations, and serious health impacts. We are expected to experience the hottest period of 40 million years due to anthropogenic greenhouse gas production in this century. Since global warming is predicted to have significant effects on infectious diseases, research on vector-borne diseases, food and waterborne diseases, bacterial and viral infections have increased. However, there are few studies on fungal infections. Thermophilic and thermotolerant saprophyte fungus species can turn into potential pathogens for each 1°C gained in order for the global average temperature to approach body temperature due to global warming. Therefore, global warming is likely to increase the prevalence of fungal diseases. In this review, we aimed to draw attention to the increase in the prevalence of yeast infections as a result of global warming.

KEYWORDS: Global Warming, Climate Change, Mycoses

Geliş Tarihi / Received: 20.01.2020

Kabul Tarihi / Accepted: 19.06.2020

Yazışma Adresi / Correspondence: Dr.Öğr.Üyesi Nurnehir BALTACI

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı

E-mail: nurnehirgazi@gmail.com.

Orcid No (Sırasıyla): 0000-0001-7054-8889, 0000-0003-0961-7325

GİRİŞ

Gezegeneğimizin iklimi, tarihi boyunca küresel ılıman iklim dönemleri ve ardından sera gazı birikimi de dahil olmak üzere çeşitli faktörler nedeniyle ısınmanın yaşandığı önemli değişikliklere maruz kalmıştır. İnsanın sosyal evrimi, iklimden büyük ölçüde etkilenmiştir. Tarım ve sedanter yerleşimlerin ortaya çıkışı, yaklaşık 12.500 yıl önceki son buzul döneminin sonuna kadar uzanmaktadır (1). Küresel ısınma ve hava olaylarındaki değişikliklerin ekosistem döngüleri (şiddetli yağmur, sel, şiddetli fırtına, ısı dalgaları, kuraklıklar, tatlı su kıtlığı) üzerinde önemli bir etkisi olabildiği ve biyolojik alanlara (orman-sızlaşma, çölleşme ve mercan resifleri alanında azalma) önemli bir tehdit olarak kabul edilmektedir (2). Bu derlemede iklim değişikliğinin bileşenlerinden olan küresel ısınmanın, mantar enfeksiyonlarına ve insidans hızı potansiyeline etkileri incelenmesi amaçlanmıştır.

İKLİM DEĞİŞİKLİĞİ VE KÜRESEL ISINMA

İklim değişikliği, Hükümetler Arası Panel'de (Intergovernmental Panel) iklimin ortalama durumunda veya bu değişkenlikte, uzun süre devam eden (tipik olarak on yıl veya daha uzun) istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik olarak tanımlanmaktadır (3). İklim değişikliği konusu dünya nüfusunun en önemli üçüncü küresel sorunu olarak kabul edilmektedir (4). En etkili iklim değişikliği faktörleri, küresel ısınma, aşırı ısınma ve aşırı soğuma periyodları, kalıcı ve yoğun yağışlar, doğal afet seviyesinde hava olayları (kasırgalar, siklonlar, seller) kuraklık, kötü hava kalitesi, stratosferik ozon tabakasının incilmesi ve ultraviyole (UV) radyasyonundaki değişikliklerdir (5).

Dünyamızın ortak problemi olan küresel ısınma, ilk kez 1986 yılında Kimyager Svante Arrhenius öngörmüştür (6). Küresel ısınma yeryüzündeki sıcaklık artışı olarak tanımlanmaktadır. Küresel ısınma başta olmak üzere sera gazlarındaki artışa neden olan her türlü etki, iklim değişikliğine neden olduğu bilinmektedir. Altı ana sera gazı vardır. Bunlar karbondioksit (CO₂), metan (CH₄), azot oksit (N₂O), hidrofloro karbonlar (HFCs), perfloro karbonlar (PFCs) ve heksafloridtir. Su buharı da sera gazlarından sayılmaktadır. Sera gazları yeryüzündeki yaşamın devamı için gereklidir. Güneşten gelen sıcaklık bu gazlar aracılığıyla tutularak, yerkürenin ısınması sağlanmaktadır. Atmosferde tutulan sera gazlarının ve

özellikle CO₂ gazının konsantrasyonundaki artış iklim olaylarında değişikliğe sebep olmaktadır (7). Ancak atmosferdeki su buharı konsantrasyonu CO₂ gazından daha fazla olup, diğer gazlara oranla küresel ısınmaya katkısının yaklaşık %60 olduğu düşünülmektedir. Çünkü su buharı ve CO₂ gazı arasında önemli bir geribildirim mekanizması bulunmaktadır. CO₂ gazı oranındaki küçük bir artış küresel ısınmaya düşük oranlarda katkı sağlamasına rağmen, okyanuslardaki buharlaşmayı arttırarak atmosferdeki su buharı konsantrasyonunun artmasına önemli katkı sağlamaktadır. Bir anlamda CO₂ gazı konsantrasyonu atmosferdeki su buharı miktarı için bir regülatör görevi görmektedir. Küresel sıcaklık üzerinde en büyük etkiye bu geribildirim mekanizmasının sahip olduğu bilinmektedir (8).

Araştırmacılar, küresel ısınmanın ve iklim değişikliğinin temel nedeni olarak CO₂ gazı salınımının seviyesindeki sürekli artışı göstermektedir.

Karbondioksit salınımı genel olarak fosil yakıtlar, insan aktiviteleri, ormansızlaşma, kentleşme, tarım ve endüstriyel süreçler sonucunda oldukça yüksek seviyeye ulaşmıştır (9, 10). Günümüzde atmosferik CO₂ gazı konsantrasyonu 441 ppm ile geçtiğimiz 800.000 yıl içerisinde en yüksek seviyeye ulaşmıştır. Son on yıldakiyle aynı oranda devam eden sera gazı emisyonları ile küresel ısınmanın 2030 ve 2052 yılları arasında 1,5 °C' lik bir sıcaklık artışına ulaşacağı tahmin edilmektedir (10). Önümüzdeki 2100 yılına kadar 1.1 °C ile 6.4 °C sıcaklık artışı beklenmektedir (11). Yine 2100 yılında atmosferdeki CO₂ gazı konsantrasyonunun 421 - 936 ppm arasında olması öngörülmektedir (12). Ayrıca 1961 yılından beri, deniz seviyesinde her yıl 1,8 mm artış görülmüştür (13). Hükümetler iklim değişikliğinin insan sağlığı ve refahı için büyük riskler oluşturduğunu giderek daha fazla kabul etmektedir. Son yirmi yılda öne çıkan iklim değişikliği politikaları ve bilimsel değerlendirmeler, enerji, ekonomik faaliyetler, su - gıda güvenliği, tarım, sanayi, bayındırlık ve biyolojik çeşitlilik için iklim değişikliğinin risklerinin dikkate alınmasını içermektedir (14).

KÜRESEL ISINMA VE MANTAR ENFEKSİYONLARI

Bulaşıcı enfeksiyon hastalıkları sosyal, ekonomik ve ekolojik koşullar, sağlık hizmetlerine erişim ve kişisel bağışıklık durumu gibi birçok faktör-

den etkilenmektedir. Son yıllarda iklim değişikliği ve bulaşıcı hastalıklar arasındaki ilişkiyi açıklamak için çok sayıda teori geliştirilmiştir. Bunlar yüksek sıcaklıklarda daha yüksek proliferasyon, uzamış bulaş mevsimi, ekolojik dengelerdeki değişiklikler, vektörlerin, rezervuar konakların ya da insanların iklime bağlı göçü gibi yaklaşımlardır (13). Dünya Sağlık Organizasyonu (The World Health Organisation, WHO), 1975 yılından beri AIDS, Ebola, Lejyonelloz, Enterohemorajik Kolit, yeni Hanta Virus Enfeksiyonları gibi hastalıkları da kapsayan 30'dan fazla yeni hastalık ile birlikte, sıtma, tüberküloz ve kolera gibi eski hastalıkların yeniden ortaya çıktığını da bildirmiştir. Enfeksiyonların yayılmasında, vektörlerin (sivrisinekler, kene, geyik, kuşlar, kemirgenler ve insanlar) sosyoekonomik, ekolojik ve iklim koşullarındaki değişikliklerin yansımaları bugün daha net görülmektedir (2). Dünya Sağlık Örgütü, 2030 - 2050 yılları arasında, aşırı sıcaklık, doğal afetler ve değişen enfeksiyon tipleri gibi sebeplerden dolayı her yıl için yaklaşık 250.000 ek ölüm beklemektedir (15).

Fungi Kingdom'unda 1,5 milyon tür bulunmaktadır ve bunların sadece %5'i resmi olarak sınıflandırılmıştır. Bugün 600 türün hastalıklara sebep olduğu bilinirken, mantar kaynaklı tüm ölümlerin %90'ından fazlası yalnızca *Candida*, *Cryptococcus*, *Aspergillus*, *Pneumocystis* ve *Histoplasma* cinslerinden kaynaklanmaktadır (16).

Buna rağmen, invazif mikozlar son yirmi yılda AIDS'li kişiler, organ veya hematopoetik kök hücre nakli, hematolojik maligniteler ve immüno-supresif tedavi olan bireyler de dahil olmak üzere immün yetmezliği olan popülasyonlarda görülen insidansın arttığı ciddi bir halk sağlığı sorununu oluşturmaktadır. Ayrıca çoklu ilaç direncine sahip *Candida auris* ve triazol dirençli *Aspergillus fumigatus* gibi daha dirençli kökenlerin gündeme gelmesi, fungal enfeksiyonların epidemiyolojisi hakkında ek bir endişe yaratmaktadır (17).

Memeli fizyolojisinin en dikkat çeken yanlarından biri, invazif mantar hastalıklarına karşı oldukça dirençli olmasıdır. Memeli endotermisi, birçok mantar türü için termal olarak kısıtlanmış bir alan oluşturup, invazif mantar enfeksiyonlarının immünolojik olarak sağlam bireylerde gelişmesini engellemektedir (18). Küresel iklim

değişikliği tüm organizmalar üzerinde coğrafi aralıklarında, toplumsal etkileşimlerinde, genetik ve yok olma oranlarında derin ve çeşitli değişikliklere sebep olmaktadır (19). Dolayısıyla daha sıcak bir iklim, ısıya dayanıklı olanların seçilmesini sağlayarak hem ısıya dayanıklı hem de ısıya duyarlı türlerin dağılımını değiştirebilme potansiyeline sahiptir. Böyle bir etki altında patojenik türlerin sadece coğrafi alanını genişletmek ile kalmayıp, saprofit mantarların insan popülasyonu ile olan etkileşimini arttırarak yeni mantar patojenlerinin ortaya çıkmasına neden olması beklenmektedir (20). Özellikle patojen mantarlar açısından oldukça zengin olan ve ılıman bölgelerde yer almayan tropikal ve subtropikal bölgelerdeki termofilik ve termotolerant mantar türlerinin, küresel ısınmaya bağlı olarak ılıman iklim bölgelerinde enfeksiyon yapma potansiyelleri artmaktadır. Vücut ısısında 30 - 42°C aralığında kazanılan her 1°C için, mantar türlerinin %6'sı potansiyel patojenlere dönüşebilmektedir (1). Bu durumun bir yansıması, Kanada Vancouver Adası'nda 2004 yılında yaşanan kriptokokoz salgınıdır. Vancouver Adası'nda mevsim sıcaklıkları kış döneminde ortalama 2.7°C, yaz döneminde ortalama 17.6°C derecedir. Vancouver Adası halkı arasında 1999'dan 2003'e kadar *Cryptococcus gattii* enfeksiyonu insidansı, yılda bir milyon kişi başına 8,5 ile 37 vaka arası olarak belirlenmiştir. Bu insidans *C. gattii*'nin endemik olduğu Avusturalya'da bile bir milyon kişi başına 0,94 iken, Vancouver Adası gibi soğuk iklim kuşağında yer alan bir bölge için oldukça yüksektir (21). Artan küresel ısınma ile yeni fırsatçı fungal enfeksiyonların gelişimi arasındaki ilişki gün geçtikçe kuvvetlenmektedir. Maya enfeksiyonlarının ortaya çıkışı dönemden döneme değişmektedir. Geçtiğimiz son 20 yılda kandidemi vakalarının %90'nını *Candida albicans* türü yerine non-albicans *Candida* türlerinin etken olduğu bildirilmiştir.

Geçtiğimiz on yıl içerisinde ise bazı olağandışı fırsatçı maya türleri ilk kez ortaya çıkarken, bazı nadir mayaların ise vakalarda daha sık gözlenmiştir. Bu duruma örnek olarak *Fereydounia khargensis* (çoklu ilaç dirençli maya), *Pichia anomala*, *P. fabianii*, *Kodamaea ohmeri* (Hindistan'da salgın yaptı), *Trichosporon asahii* (çok ilaç dirençli maya), vb. verilebilir (22). Yine non-albicans *Candida* kökenleri içerisinde, ilk defa Ja-

ponya'da insan kulağından izole edilen ve çoklu ilaç direncine sahip yeni bir tür olan *Candida auris* 2009 yılında keşfedilmiştir (23). Bugün invazif enfeksiyonlara sebep olan *C. auris* eş zamanlı ve bağımsız şekilde dünya çapında salgınlar yaptığı görülmektedir (24). *C. auris*'in izolasyon yerlerine bağlı olarak tüm genom dizilemesi yapıldığında Doğu Asya, Güney Asya, Güney Afrika ve Güney Amerika dahil olmak üzere farklı kıtalarda farklı serotiplerin olduğu tespit edilmiştir (23). *Candida auris*'in filogenetik bağı incelendiğinde, düşük patojenik potansiyele ve memeli sıcaklığına toleranslı olmadığı bilinmektedir.

Ancak, iklim değişikliğine uyum sağlayarak memeli termal bariyerini aştığı ve termotolerans kazandığı düşünülmektedir. Dolayısıyla, *C. auris*'in küresel ısınmadan kaynaklanan yeni bir patojenik mantarın ilk örneği olduğu hipotezi öne sürülmektedir (25).

Kutanöz sporotrikoza sebep olan *Sporothrix schenckii*, tropikal ve subtropikal iklim kuşağında karşılaşılan patojen bir mantar türüdür. Japonya ılıman iklim bölgesinde bulunan Honshu Adası'nda 2001 yılında 3500'den fazla Kutanöz sporotrikoz vakası bildirilirken, kuzeyde kalan Hokkaido Adası'nda 2000 yılına kadar sadece bir olgu bildirilmiştir. Ancak 2000 - 2010 yılları arasında *S. schenckii*'nin etken olduğu üç vaka bildirilmiştir. Hastaların ikisi de daha önce Hokkaido Adası dışına hiç çıkmamış kişilerdir ve adanın 2000 - 2008 yılları arasında ortalama sıcaklığı 9.1°C olarak ölçülmüştür. Kutanöz sporotrikoz olgularının bu iklim şartlarında artarak görülüyor olması, ilkim değişikliği sonucunda patojenlerin adaptasyon sağladığı görüşünü desteklemektedir (26).

Küresel ısınma sadece invazif ya da yüzeyel mantar enfeksiyonları açısından değil, mantarların ürettikleri mikotoksinler açısından da insan sağlığını tehdit etmektedir. *Aspergillus sp.*, *Fusarium sp.* ve *Penicillium sp.* gibi bazı küf mantarları insan sağlığına önemli zararları olan mikotoksinler üretmektedir. Bugün bilinen en önemli mikotoksinlere aflatoksin, okratoksin, zearalenon, patulin, sitrinin, deoksinivalenol ve T-2 toksinleri örnek verilebilir (27). *Aspergillus fumigatus* aflatoksin üreten ve gıdaları kontamine eden yaygın bir küf mantarıdır.

A. fumigatus'un 41°C'nin üzerindeki sıcaklıklarda gelişimi her ne kadar inhibe oluyorsa da, mevcut sıcaklığın artması yeni termotolerant ve termofilik mantarların gündeme gelmesine neden olacaktır. Dolayısıyla termotolerant ve termofilik mantarların yayılımının artması ile patulin başta olmak üzere, yeni potansiyel mikotoksinler ve ikincil metabolitlerin gündeme geleceği düşünülmektedir (28). Bu durum küresel ısınmaya bağlı olarak mantarların halk sağlığını farklı bir açıdan tehdit etmesine neden olacaktır.

SONUÇ

Dünya ısınmakta ve iklimi değişmektedir. Artan sıcaklıklar, yağışlardaki değişiklikler, kuraklık ve aniden ortaya çıkan doğal afetler gibi ekolojik sebepler insan sağlığını direkt ve dolaylı olarak tehdit etmektedir. İklim değişikliğinin bir sonucu olarak yeni enfeksiyon modelleri ve yeni patojen türleri önümüzdeki yakın gelecekte bizler ile tanışmak için beklemektedir. Mantarların, hızlı evrim kapasiteleri, etkili ilaç azlığı, çoklu ilaç direnci ve aşularının olmaması gibi gruba özgü özellikleri önemli zorluklar ortaya çıkarmaktadır. Küresel ısınma ile yüksek ortam sıcaklıklarının, mantar soylarının evrimsel seçimde daha termotoleranslı hale gelmesine yol açacağı ve böylece memeli endotermik kısıtlamasını aşabileceği endişesi bulunmaktadır. Sonuç olarak, küresel ısınmanın olumsuz etkilerine karşı mantar türlerinin adaptasyon geliştirerek dünya sağlığını önemli derecede tehdit edebileceği unutulmamalıdır.

KAYNAKLAR

1. Garcia-Solache MA, Casadevall A. Global warming will bring new fungal diseases for mammals. mBio 2010;1(1):e00061-10.
2. Mirski T, Bielawska-Drózd A, Bartoszcze M. Impact of Climate Change on Infectious Diseases. Pol J Environ Stud 2012;21(3).
3. Gallana M, Ryser-Degiorgis M-P, Wahli T, et al. Climate change and infectious diseases of wildlife: altered interactions between pathogens, vectors and hosts. Curr Zool 2013;59(3):427-437.
4. Yu FL, Kwan D (Editors). Contemporary Issues in International Political Economy. In: Tang EC, Global Warming, Climate Change and World Environmental Degradation. Palgrave Macmillan, Singapore: Springer, 2019;307-329.

5. Nedkov S, Zhelezov G, Ilieva N (Editors). Smart Geography. In: Mateeva Z, Climate Change: Human Health-Related Risks and Vulnerability—Some Global and Local (Bulgarian) Pictures. Switzerland: Springer, 2020; 75-89.
6. Khasnis AA, Nettleman MD. Global warming and infectious disease. *Arch Med Res* 2005;36(6):689-696.
7. Hatipoğlu R, Avcı M, Çınar S. Effects of Climate Change on the Grasslands. *Turkish JAF Sci Tech* 2019;7(12):2282-2290.
8. Letcher TM (Editor). Managing Global Warming. In: House L, Why do we have global warming? New York: Elsevier; 2019; 3-15.
9. Olaniyi O, Olutimehin I, Funmilayo OA. Review of climate change and its effect on Nigeria ecosystem. *Int J Environ Heal R* 2019;3(3).
10. Tong S, Ebi K. Preventing and mitigating health risks of climate change. *Environ Res* 2019; (174):9-13.
11. Arnason RJO, Global warming: New challenges for the common fisheries policy? *Ocean Coast Manag* 2012;70:4-9.
12. Dumont B, Andueza D, Niderkorn V, et al. A meta-analysis of climate change effects on forage quality in grasslands: specificities of mountain and Mediterranean areas. *Grass Forage Sci* 2015;70(2):239-254.
13. Semenza JC, Menne BJT Lid. Climate change and infectious diseases in Europe. *Lancet Infect Dis* 2009;9(6):365-375.
14. Watts N, Amann M, Ayeb-Karlsson S, et al. The Lancet Countdown on health and climate change: from 25 years of inaction to a global transformation for public health. *The Lancet* 2018;391(10120):581-630.
15. Bein T, Karagiannidis C, Quintel M, Climate change, global warming, and intensive care. *Intensive Care Med* 2019;1-3.
16. Harsha MV, Venkatachalam S, Pooja M, et al. Emerging Fungal Pathogens-A Major Threat To Human Life. *Int J Pharm Sci* 2017;8(5):1923.
17. Budowle B, Schutzer S, Morse S (Editors). Microbial Forensics. In: Engelthaler DM, Litvintseva AP. Genomic epidemiology and forensics of fungal pathogens. Third Edition, United Kingdom: Elsevier, 2020; 141-54.
18. Casadevall A, Fungal diseases in the 21st Century: the near and far horizons. *Pathog Immun* 2018;3(2):183.
19. Meng H-H, Zhou S-S, Jiang X-L, et al. Are mountain-tops climate refugia for plants under global warming? A lesson from high-mountain oaks in tropical rainforest. *Alp Bot* 2019;129(2):175-183.
20. De S Araújo GR, Souza Wd, Frases S. The hidden pathogenic potential of environmental fungi. *Future Microbiol* 2017;12(16):1533-1540.
21. Kidd SE, Hagen F, Tschärke R, Huynh M et al. A rare genotype of *Cryptococcus gattii* caused the cryptococcosis outbreak on Vancouver Island (British Columbia, Canada). *Proc Natl Acad Sci* 2004;101(49):17258-63.
22. Chakrabarti, A (Editor). Rare Fungal Infections in Asia. In: Chindamporn, A, Worasichai N, Clinical Practice of Medical Mycology in Asia. Singapore :Springer Nature, 2019;293-316.
23. Eyre DW, Sheppard AE, Madder H, et al. A *Candida auris* outbreak and its control in an intensive care setting. *N Engl J Med* 2018;379(14):1322-1331.
24. Misseri G, Ippolito M, Cortegiani A. Global warming "heating up" the ICU through *Candida auris* infections: the climate changes theory. *Crit Care* 2019;23(1):1-2.
25. Casadevall A, Kontoyiannis DP, Robert V. On the emergence of *Candida auris*: climate change, azoles, swamps and birds. *mBio* 2019;657-635.
26. Inokuma D, Shibaki A, Shimizu H, et al. Two cases of cutaneous sporotrichosis in continental/microthermal climate zone: global warming alert? *Clin Exp Dermatol* 2010;35(6):668-669.
27. Goud KY, Reddy KK, Satyanarayana M, et al. A review on recent developments in optical and electrochemical aptamer-based assays for mycotoxins using advanced nanomaterials. *Microchim Acta* 2020;187(1):29.
28. Paterson R, Lima, Thermophilic fungi to dominate aflatoxigenic/mycotoxigenic fungi on food under global warming. *Int J Environ Res* 2017;14(2):199.