

CJMR

Current Journal Of Medical Research

Year: 2021 Issue: 2

ABOUT CJMR

Current Journal of Medical Research in Health Sciences is an international, refereed, scientific journal published three times a year (April, August and December) in Turkish and English. CJMR is a free, open access journal.

SUPPORT&CONTACT

Phone

+90 232 329 35 35

cjmedicalresearch@gmail.com



EDITORIAL BOARD

Prof.Dr. Saffet KOSE (Rector- Privilege Owner), Izmir Kâtip Celebi University, Faculty of Islamic Sciences, Izmir, TURKEY

Prof.Dr. Bulent TURGUT, Izmir Kâtip Celebi University, Faculty of Medicine, Izmir, TURKEY

Prof.Dr. Ferhan ELMALI, Izmir Kâtip Celebi University, Faculty of Medicine, Izmir, TURKEY

Prof.Dr. Yesim BECKMANN, Izmir Kâtip Celebi University, Faculty of Medicine, Izmir, TURKEY

Prof.Dr. Yigit AKIN, Izmir Kâtip Celebi University, Faculty of Medicine, Izmir, TURKEY

Assoc.Prof.Dr. Esra Meltem KOC, Izmir Kâtip Celebi University, Faculty of Medicine, Izmir, TURKEY

Assoc.Prof.Dr. Melih Kaan SOZMEN, Izmir Kâtip Celebi University, Faculty of Medicine, Izmir, TURKEY

Assoc.Prof.Dr. Mehmet Yekta ONCEL, Izmir Kâtip Celebi University, Faculty of Medicine, Izmir, TURKEY

Assoc.Prof.Dr. Mustafa Agâh TEKINDAL, Izmir Kâtip Celebi University, Faculty of Medicine, Izmir, TURKEY

Assoc.Prof.Dr. Mumin Alper ERDOGAN, Izmir Kâtip Celebi University, Faculty of Medicine, Izmir, TURKEY

Assoc.Prof.Dr. Pinar GENCPINAR, Izmir Kâtip Celebi University, Faculty of Medicine, Izmir, TURKEY

Assoc.Prof.Dr. Sabiha TURE, Izmir Kâtip Celebi University, Faculty of Medicine, Izmir, TURKEY

Assist.Prof.Dr. Funda Ifakat TENGIZ, Izmir Kâtip Celebi University, Faculty of Medicine, Izmir, TURKEY

Assist.Prof.Dr. Ali Murat KOC, Izmir Kâtip Celebi University, Faculty of Medicine, Izmir, TURKEY

Assist.Prof.Dr. Umit AYDOGAN, Izmir Kâtip Celebi University, Faculty of Humanities and Social Sciences, Izmir, TURKEY

Dr. Fatma Ezgi CAN, Izmir Kâtip Celebi University, Faculty of Medicine, Izmir, TURKEY

Frank BECKMANN

Erald BAKIU, Izmir Kâtip Celebi University, Faculty of Medicine, Izmir, TURKEY

Anastasia Tzafolia, Izmir Kâtip Celebi University, Faculty of Medicine, Izmir, TURKEY

Beyza VATANSEVER, Izmir Kâtip Celebi University, Faculty of Medicine, Izmir, TURKEY

Birce YUCE, Izmir Kâtip Celebi University, Faculty of Medicine, Izmir, TURKEY

Caglar CAKMAK, Izmir Kâtip Celebi University, Faculty of Medicine, Izmir, TURKEY

Dilan CANPOLAT, Izmir Kâtip Celebi University, Faculty of Medicine, Izmir, TURKEY

Ecem Karacurun, Izmir Kâtip Celebi University, Faculty of Medicine, Izmir, TURKEY

Fatih AYVAZ, Izmir Kâtip Celebi University, Faculty of Medicine, Izmir, TURKEY

Gulce Dagistan, Izmir Kâtip Celebi University, Faculty of Medicine, Izmir, TURKEY

Hudda Kraipak, Izmir Kâtip Celebi University, Faculty of Medicine, Izmir, TURKEY

Mehmet Oguz PINAR, Izmir Kâtip Celebi University, Faculty of Medicine, Izmir, TURKEY

Meryem SUCLU, Izmir Kâtip Celebi University, Faculty of Medicine, Izmir, TURKEY

Murat AYDEMIR, Izmir Kâtip Celebi University, Faculty of Medicine, Izmir, TURKEY

Naz BOZDEMIR, Izmir Kâtip Celebi University, Faculty of Medicine, Izmir, TURKEY

Nasuh Faruk HANCIOGLU, Izmir Kâtip Celebi University, Faculty of Medicine, Izmir, TURKEY

Ozgem UYSAL, Izmir Kâtip Celebi University, Faculty of Medicine, Izmir, TURKEY

Sirin Can OZTURK, Izmir Kâtip Celebi University, Faculty of Medicine, Izmir, TURKEY

Zeynep Rana Sevkat, Izmir Kâtip Celebi University, Faculty of Medicine, Izmir, TURKEY



ADVISORY BOARD

- Belde KASAP DEMIR, Prof.Dr.**, Izmir Kâtip Celebi University, Faculty of Medicine, Izmir, TURKEY
- Bulent OZPOLAT, Prof.Dr.**, University of Texas MD Anderson Cancer Center, Texas, USA
- Bunyamin SERTOĞULLARINDAN, Prof.Dr.**, Izmir Kâtip Celebi University, Faculty of Medicine, Izmir, TURKEY
- Dilek TASKIRAN, Prof.Dr.**, Ege University, Faculty of Medicine, Izmir, TURKEY
- Hasan TEKGUL, Prof. Dr.**, Ege University, Faculty of Medicine, Izmir, TURKEY
- Hayriye GONULLU, Prof.Dr.**, Izmir Bakircay University, Faculty of Medicine, Izmir, TURKEY
- Meltem KURUS, Prof.Dr.**, Izmir Kâtip Celebi University, Faculty of Medicine, Izmir, TURKEY
- Murat AKSUN, Prof.Dr.**, Izmir Kâtip Celebi University, Faculty of Medicine, Izmir, TURKEY
- Murat DUMAN, Prof.Dr.**, Dokuz Eylul University, Faculty of Medicine, Izmir, TURKEY
- Murat Kemal ATAHAN, Prof.Dr.**, Izmir Kâtip Celebi University, Faculty of Medicine, Izmir, TURKEY
- Nihal OLGAC DUNDAR, Prof.Dr.**, Izmir Kâtip Celebi University, Faculty of Medicine, Izmir, TURKEY
- Ozlem YILMAZ, Prof.Dr.**, Ege University, Faculty of Medicine, Izmir, TURKEY
- Semra HIZ, Prof.Dr.**, Dokuz Eylul University, Faculty of Medicine, Izmir, TURKEY
- Senay HASPOLAT, Prof. Dr.**, Akdeniz University, Faculty of Medicine, Antalya, TURKEY
- Tuba TUNCEL, Prof.Dr.**, Izmir Kâtip Celebi University, Faculty of Medicine, Izmir, TURKEY
- Yigit UYANIKGIL, Prof.Dr.**, Ege University, Faculty of Medicine, Izmir, TURKEY
- Banu Guzel NUR, Assoc.Prof.Dr.**, Akdeniz University, Faculty of Medicine, Antalya, TURKEY
- Canan ALTAY, Assoc.Prof.Dr.**, Dokuz Eylul University, Faculty of Medicine, Izmir, TURKEY
- Ceyda ANAR, Assoc.Prof.Dr.**, Izmir Kâtip Celebi University, Faculty of Medicine, Izmir, TURKEY
- Defne ENGUR, Assoc.Prof.Dr.**, Izmir Tepecik Training and Research Hospital, Izmir, TURKEY
- Hakan GULMEZ, Assoc.Prof.Dr.**, Izmir Demokrasi University, Faculty of Medicine, Izmir, TURKEY
- Hasan ERSOZ, Assoc.Prof.Dr.**, Izmir Kâtip Celebi University, Faculty of Medicine, Izmir, TURKEY
- Isil Basara AKIN, Assoc.Prof.Dr.**, Ege University, Faculty of Medicine, Izmir, TURKEY
- Nuket OZKAVRUK ELIYATKIN, Assoc.Prof.Dr.**, Izmir Kâtip Celebi University, Faculty of Medicine, Izmir, TURKEY
- Rabia KAHVECI, Assoc.Prof.Dr.**, Ukraine Management Sciences For Health, Senior Technical Advisor on Pharmaceutical Policies and Governance
- Saliha AKSUN, Assoc.Prof.Dr.**, Izmir Kâtip Celebi University, Faculty of Medicine, Izmir, TURKEY
- Sanem Keskin YILMAZ, Assoc.Prof.Dr.**, Ege University, Faculty of Medicine, Izmir, TURKEY
- Ali Yucel KARA, Assist.Prof.Dr.**, Izmir Kâtip Celebi University, Faculty of Medicine, Izmir, TURKEY
- Asya Banu BABAĞLU, Assist.Prof.Dr.**, Izmir Kâtip Celebi University, Faculty of Medicine, Izmir, TURKEY
- Aysel BASER, Assist.Prof.Dr.**, Izmir Demokrasi University, Faculty of Medicine, Izmir, TURKEY
- Edip GONULLU, Assist.Prof.Dr.**, Izmir Bakircay University, Faculty of Medicine, Izmir, TURKEY
- Gulseren PAMUK, Assist.Prof.Dr.**, Izmir Kâtip Celebi University, Faculty of Medicine, Izmir, TURKEY
- Hale SEZER, Assist.Prof.Dr.**, Izmir Bakircay University, Faculty of Health Sciences, Izmir, TURKEY
- Hilal AKSOY, Lecturer PhD**, Hacettepe University, Faculty of Medicine, Ankara, TURKEY
- Birol TIBET, Dr.**, Near East University, Faculty of Health Sciences, Lefkosa, Turkish Republic of Northern Cyprus

Current Journal Of Medical Research

GET IN TOUCH

Adress: Izmir Kâtip Celebi University
Faculty of Medicine Balatcik Mah, Ha-
vaalani Sosesi No:33/2, 35620 Ataturk
Osب/Çigli
Izmir / TURKEY

Phone:
+90 232 329 35 35
cjmedicalresearch@gmail.com



TABLE OF CONTENTS

Patients Evaluated before and after Surgery during the COVID-19 Outbreak: A Study from a Pandemic Hospital

Pandemi Hastanesinden Bir Çalışma: COVID-19 Pandemisi Sırasında Operasyon Öncesi ve Sonrası Değerlendirilen Hastalar.....

.....1

Çocukluk Çağı Tüberküloz Olgularında IL-12p40, IL-12Rβ1, IFNγR1, IFNγR2 Gen Mutasyonlarının Araştırılması

Investigation of IL-12p40, IL-12Rβ1, IFNγR1, IFNγR2 Gene Mutations In Childhood Tuberculosis.....

.....14

Hypersexuality Complication of Dopamine Agonists: Pramipexole or Ropinirole?

Dopamin Agonistlerinin Hiperseksüalite Komplikasyonu; Pramipeksol Mü? Ropinirol Mü?

.....32



Current Journal Of Medical Research

GET IN TOUCH

Adress: Izmir Kâtip Celebi University
Faculty of Medicine Balatcik Mah, Ha-
vaalani Sosesi No:33/2, 35620 Ataturk
Osb/Çigli
Izmir / TURKEY

Phone:

+90 232 329 35 35

cjmedicalresearch@gmail.com

Patients Evaluated before and after Surgery during the COVID-19 Outbreak: A Study from a Pandemic Hospital Pandemi Hastanesinden Bir Çalışma: COVID-19 Pandemisi Sırasında Operasyon Öncesi ve Sonrası Değerlendirilen Hastalar

Abstract

Background: This study aims to evaluate patients who tested positive for COVID-19 (Coronavirus Disease 2019) in the preoperative period while they were scheduled for surgery in a pandemic hospital and patients who were diagnosed with COVID-19 in the postoperative period as well.

Materials and Method: A retrospective analysis was made on 420 patients who were planned to undergo surgery on March 11, 2020 (the beginning of the pandemic in our country) with a compulsory COVID-19 test in the preoperative evaluation. Among the patients examined, about 26 of them were found positive by the COVID PCR (polymerase chain reaction) test preoperative evaluation. 18 patients had a positive COVID PCR test after the operation. The recorded data included patient demographics, pre-op and post-op symptoms, laboratory and radiological findings, and a history of exposure to COVID-19.

Results: We detected the additional disease in 88.6% of 44 evaluated patients, 25 men and 19 women. Symptoms were present in 50% of the patients. The most common symptoms were fever and cough. When postoperative and preoperative patients were compared, only fever symptoms were found to be statistically higher in patients with postoperative PCR positive. In terms of laboratory findings, lymphocyte level was statistically low and CRP (c-reactive protein) level was higher in postoperative patients.

Conclusion: In the pre-op evaluation, there is no test or finding that ensures that the patient has not contracted COVID-19 for certain. It required a multidisciplinary assessment to minimize false-negative results. In the postoperative period, patients with positive COVID PCR test may have in-hospital contamination or transmission from patients' relatives. Unnecessary hospital visits should be limited as much as possible.

Keywords: SARS-CoV-2, preoperative, postoperative, symptoms

Özet

Amaç: Bu çalışmada bir pandemic hastanesinde preoperatif dönemde COVID-19 (Koronavirüs hastalığı 2019) pozitif çıkan ve ameliyat planlanan ve postoperatif dönemde COVID-19 tanısı alan hastaların değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: 11 Mart 2020'de (ülkemizde pandeminin başlangıcı) ameliyat edilmesi planlanan ve ameliyat öncesi değerlendirmede COVID-19 testi isteyen dört yüz yirmi hasta retrospektif olarak incelendi. İncelenen hastalardan yaklaşık 26'sı COVID PCR (polimeraz zincir reaksiyonu) testi ameliyat öncesi değerlendirmesinde pozitif bulundu. 18 hastada ameliyattan sonra pozitif COVID PCR testi yapıldı. Kaydedilen veriler hasta demografiklerini, ameliyat öncesi, ameliyat sonrası semptomları, laboratuvar ve radyolojik bulguları ve COVID-19'a maruz kalma öyküsünü içeriyordu.

Bulgular: Değerlendirilen 44 hastanın 25'i erkek ve 19'u kadındı. %88.6 sında ek hastalık tespit edildi. Hastaların% 50'sinde semptomlar mevcuttu. En yaygın semptomlar ateş ve öksürüktü. Postoperatif ve preoperatif hastalar karşılaştırıldığında, postoperatif PCR pozitif olan hastalarda sadece ateş semptomları istatistiksel olarak daha yüksek bulundu. Laboratuvar bulguları açısından ameliyat sonrası hastalarda lenfosit düzeyi istatistiksel olarak düşük ve CRP (c-reaktif protein) düzeyi daha yüksekti.

Sonuç: Preoperatif değerlendirmede, hastanın COVID-19 açısından negatif olduğuna dair herhangi bir test veya bulgu yoktur. Yanlış negatif sonuçları en aza indirmek için multidisipliner bir değerlendirme gereklidir. Postoperatif dönemde COVID PCR testi pozitif olan hastalarda hastane içi kontaminasyon veya hasta yakınlarından bulaş olabilir. Gereksiz hastane ziyaretleri mümkün olduğunca sınırlandırılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Sars-Cov-2, Ameliyat öncesi, Ameliyat sonrası, belirtiler

Received/Geliş : 05.08.2021

Accepted/Kabul: 20.08.2021

Publication date:01.09.2021

Betul Ikbal Dogan
(Corresponding Author)

Izmir Kâtip Celebi University Ataturk
Training and Research Hospital,
Department of Chest Disease
betuldogan1993@hotmail.com

<https://orcid.org/0000-0001-9087-4921>

Ceyda Anar

Izmir Kâtip Celebi University Ataturk
Training and Research Hospital,
Department of Chest Disease
drceydaanar@hotmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-3922-5800>

Bunyamin Sertogullarından

Izmir Kâtip Celebi University Ataturk
Training and Research Hospital,
Department of Chest Disease
bunyaminsert@hotmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-1478-1990>

Muzaffer Onur Turan

Izmir Kâtip Celebi University Ataturk
Training and Research Hospital,
Department of Chest Disease
onurtura@yahoo.com

<https://orcid.org/0000-0001-6320-0470>

DOI: 10.52818/cjmrtu.2021.6
Current Journal of Medical Research.
Vol 1 Issue 2 (2021), 1-13

INTRODUCTION

The Coronavirus disease 2019 (COVID-19) emerged in Wuhan, China in December 2019 and has become a global health problem [1]. This viral infection mainly affects the pulmonary system, and due to the highly contagious nature of the disease, concerns are raised regarding anesthesiology procedures during the pandemic [2-4]. Since asymptomatic patients may spread the virus, even during the incubation period [5], perioperative evaluation of all cases is vital for both patients and healthcare professionals.

Patients who underwent surgeries during the incubation period could progress to respiratory failure or multi-organ dysfunction postoperatively, experiencing a higher morbidity and mortality rate [6,7]. It had been shown that the incubation period for COVID-19 could persist for 14 days after exposure, leading to the possibility of pre-symptomatic transmission [5,8,9]. Testing all asymptomatic surgical patients allowed physicians to make a clinical judgment on the timing of procedures. Testing also identified COVID-19 patients who would require specific facility setup and perioperative airway management to prevent transmission, thus minimizing exposure to health care providers [10].

Symptom screening is another important aspect of risk stratification because there are no specific symptoms to distinguish COVID-19 from other respiratory infections [1]. According to the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) and many other medical societies, screening should include an assessment of the following symptoms within the past 14 days: fever, headache, chills, recent loss of taste or smell, cough, and sore throat [11,12]. As patients might test

negative during the asymptomatic incubation period, history regarding exposure to someone diagnosed with COVID-19 in the past 14 days also must be noted. Patients who were identified via symptoms and exposure screening must be monitored appropriately for patient safety, contact tracing, and spread prevention.

After all, the fact that the PCR test performed for preoperative evaluation is negative does not mean that patients are not infected. Questioning of symptoms, and whether there is a history of exposure, are more important. In addition, thoracic CTs (computed tomography), which is one of the COVID-19 imaging methods, helps us in some patients, but its place in preoperative evaluation is not fully known yet.

In this study, we aim to examine the characteristics of patients, laboratory findings and radiological findings and the status of PCR tests in the preoperative evaluation of patients undergoing an operation in a pandemic hospital in terms of COVID-19; and the evaluation of patients after operation in order to present our recommendations in terms of examinations required to minimize contamination in this process.

MATERIALS AND METHOD

A retrospective analysis was made on 420 patients who were planned to undergo surgery on March 11, 2020 (the beginning of the pandemic in our country) with a compulsory COVID-19 test in the preoperative evaluation. Among the patients examined, about 26 of them were found positive by the COVID PCR test preoperative evaluation. In addition, a further 18 patients had positive COVID PCR test results following surgery. The data is shown in the flowchart in Figure 1.

The recorded data included patient demographics, preoperative and postoperative symptoms, and the history of exposure to COVID-19. Also, the type of intervention, the emergency status of the intervention together with whether there is any alteration in the type of intervention related to COVID-19 was questioned. The type of tests during preoperative anesthesiology assessment, together with their results, was recorded. Laboratory and radiological findings of the patients were also recorded. The operations of patients with preoperative Covid PCR positivity were postponed.

Statistical Analysis

The normal distribution of numerical variables was tested by the Kolmogorov-Smirnov Test. Categorical variables are defined as frequency and percentage, and continuous variables with normal distribution are presented with mean and standard deviations. Numerical variables without normal distribution are presented by median and interquartile ranges. The Chi-square test (or Fisher's exact test) was used to describe the relationship between two categorical variables. Two independent methods were compared with the Student's t-test, two independent medians were compared with the Mann Whitney U Test, and two dependent medians were compared with the Wilcoxon Test. A p-value of less than 0.05 was chosen to show a statistically significant difference between the parameters examined.

RESULTS

Preoperatively, 420 patients were screened retrospectively. The preoperative PCR test of 26 patients was positive. Postoperatively, the PCR test of 18 patients was positive. The general characteristics of the patient with a PCR positive pre and postoperatively are shown in Table 1. Addi-

tional diseases were detected in 88.6% of 44 patients, 25 men and 19 women.

Symptoms were present in 50% of the patients. The most common symptoms were fever and cough. While an infiltrative lesion was observed in 11.4% of patients on PA (posteroanterior) chest radiography, lesions were observed in 27.3% of patients in thorax computed-tomography. Thorax CT was not performed in 40.9% of 44 patients. Most of the lesions were bilateral, peripheral, and ground glass density (Table 2).

The median days for patients with positive postoperative PCR test were 4 (min-max: 2-7) days.

When the postoperative and preoperative patients were compared, we found only fever symptoms to be statistically higher in those who were postoperative PCR positive (Table 3). In the comparison of preoperative and postoperative PCR positive patients, no difference was found between additional diseases and radiological involvement (Table 3).

In terms of laboratory findings, lymphocyte level was statistically lower and CRP level was higher in postoperative patients (Table 4).

DISCUSSION

As COVID-19 became contagious and had a mortal course, the functioning of the entire health system changed. Elective surgeries, in particular, have been postponed. However, emergency operations continued to be carried out in our hospital by taking necessary precautions. While the cases with an elective surgery plan were postponed in most of the centers (as in our hospital), emergency cases together with oncological surgeries are advised to be performed with precautions [13].

When the significant postoperative morbidity and mortality rates associated with surgery in COVID-19 patients were considered, all patients scheduled for surgery with suspected SARS-CoV-2 infection must undergo screening before their surgery. Patients who test positive in preoperative RT-PCR (real-time polymerase chain reaction) must be managed on a case basis by the clinical team treating them. Surgical decision-making must include the emergency condition of the patient, the supply of local hospital resources, and possible postoperative outcomes in case the operation is delayed for re-test purposes or to eliminate any symptoms. If the surgery is not urgent, and if the PCR test is positive in the preoperative period, it is appropriate to postpone the surgery, and plan to do it in elective conditions. The patient must be questioned in preoperative evaluations for COVID-19 symptoms and a potential history of SARS-CoV-2 exposure.

Because of the high level of SARS-CoV-2 shedding in the upper respiratory tract, which is estimated to begin two to three days prior to the onset of symptoms [9,14], asymptomatic or pre-symptomatic persons with COVID-19 can transmit the virus to others during this period [15] and at other times during the disease course [16]. It has been estimated that up to 17.9% of COVID-19 cases could be asymptomatic [17] and that approximately 44% of secondary cases in a cohort could have been infected during the pre-symptomatic stage of index cases. Symptoms were observed in 50% of our patients in our study. While 45.4% of preoperative patients had symptoms, 54.5% of postoperative patients had symptoms. More than half of the patients were asymptomatic.

In postoperative patients, symptoms also oc-

curred between 2-7 days, and the most common symptom was fever. The emergence of symptoms in such a short time, especially between 2-3 days, does not suggest that the PCR negativity taken in the preoperative period in some of these patients is a false negative result. In addition, postoperative fever can sometimes be because of infection at the wound site or intra-abdominal abscess, especially in intra-abdominal surgery. Therefore, it would be wrong to directly attribute the fever to COVID-19 in these patients. It should also be considered that it can be multifactorial. Thus, the treatment management of these patients becomes a little more difficult.

In addition, our study found that postoperative PCR in 3 patients was attributed to positive companion patients. Since hygiene and social distance are important to prevent contamination of the disease, it is also necessary to follow these rules in the postoperative period. In-hospital transmission may also occur from asymptomatic hospital personnel, however, it is not possible to prevent this.

Hospital visits must be restricted to non-Covid wards as much as possible. Besides in-hospital visit restrictions, attention must also be paid regarding visit restrictions after discharge for a certain period. In fact, a postoperative isolation period can be identified in selected patient groups with fever but without COVID PCR or COVID-19 in imaging methods.

As it is seen, evaluating patient symptoms is inadequate as the only method to diagnose Covid-19. Although the pandemic was characterized as a respiratory disease in the early stages, gastrointestinal, cardiovascular, hematological, immunological and neurological symptoms of COVID-19 were also reported later [18-21].

Among these, only gastrointestinal symptoms were detected in the absence of respiratory symptoms. For this reason, although there are no specific guiding parameters in the laboratory tests during the preoperative period, besides questioning symptoms, there is an inflammatory response in these patients. Potentially, COVID-19-related immunological dysfunction can cause impairments in hematologic, hepatic, and renal laboratory markers. In our study, there were reduced lymphocyte values and increased CRP and D-dimer values in the laboratory parameters of some patients. However, these parameters are not specific to the disease, but the CRP and D-dimer values may be detected to be high in some patients with underlying diseases, especially cancer. Although useful in measuring the severity of the disease, no individual laboratory marker provides a special benefit for the diagnosis of active SARS-CoV-2 infection in a multisystem study. For this reason, non-diagnostic laboratory studies have little benefit in preoperative screening for COVID-19.

The two prominent tests performed to screen the COVID-19 virus during preoperative evaluation are PCR, from a nasopharyngeal swab, and a chest CT scan [22,23]. Chest CT was commonly applied in preoperative evaluation during the pandemic because it can show relevant and indicative changes in the affected lungs, even in the PCR false-negative patients.

In our study, a nasopharyngeal swab sample was taken once for preoperative evaluation. A thorax CT was obtained in 17 of the patients who were found to be RT-PCR positive during preoperative evaluation. While lesions were detected on CT in 50%, Thorax CT was normal in 78.6%. However, taking the reported respective sensitivity and specificity of the Chest CT as 94% and 37% into

account, some long-term detrimental consequences of radiation exposure causes its application with caution as well [24].

According to the literature, ground-glass opacities, consolidation, pleural thickening, interlobular septal thickening and air bronchogram are the most common chest CT findings associated with COVID-19. These lesions are more likely to be seen in the lower lobes. However, there are differences in reported CT characteristics with time throughout COVID-19 disease [25]. Chest CTs may have a greater sensitivity than RT-PCRs for detecting respiratory involvement of the SARS-CoV-2 infection, but multiple meta-analyses in the literature estimate the modality to be below 40% for COVID-19 [26]. Therefore, while it is not recommended to use only a Chest CT to screen for SARS-CoV-2 infection [27], it may be useful to characterize pulmonary involvement in patients with COVID-19 confirmed by RT-PCR tests.

There is limited data on the examination and treatment of the SARS-CoV-2 infection, but when we start from patients with COVID-19 PCR positivity in the early period of preoperative and postoperative, detailed anamnesis and advanced imaging methods in preoperative patients may be helpful. For patients with typical symptoms, ground-glass opacities may not be detected in a chest radiograph. When clinical suspicion is high, a Thorax CT can be planned for patients, considering the urgency of operation and treatment. However, routine Thorax CTs should only be requested in the selected patient group, because of the cost to the health sector and the exposure of the patient to radiation. It should be kept in mind that it can be negative in the early stages. suspected patients. Especially in patients with postoperative early-stage COVID PCR

positivity, it raises the question of whether the patient can be diagnosed with COVID if the second COVID PCR sample was taken in the pre-operative period.

In conclusion, no tests or findings indicate that a patient does not definitely have COVID-19 in preoperative evaluations. For this reason, we need a multidisciplinary evaluation to minimize false-negative results. In-hospital transmission or transmission from relatives may occur in patients who test positive in a COVID PCR during the postoperative period. Therefore, unnecessary hospital visits must be limited as much as possible. Patients and their relatives should be informed about typical COVID-19 symptoms in patients discharged earlier in the postoperative period. It must be kept in mind that even if fever is not specific, it may occur because of COVID-19 infection in hospitalized patients.

REFERENCES

1. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. (2020) Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>
2. Zhong Q, Liu YY, Luo Q, Zou YF, Jiang HX, Li H et al. (2020) Spinal anaesthesia for patients with coronavirus disease 2019 and possible transmission rates in anaesthetists: retrospective, single-centre, observational cohort study. *Br J Anaesth*. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2020.03.007>
3. Zhao S, Ling K, Yan H, Zhong L, Peng X, Yao S et al. (2020) Anesthetic management of patients with COVID 19 infections during emergency procedures. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 34 (5):1125–1131. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2020.02.039>
4. Bauer M, Bernstein K, Dinges E, Delgado C, El-Sharawi N, Sultan P et al. (2020) Obstetric anesthesia during the COVID-19 pandemic. *Anesth Analg*. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000004856>
5. Wu Z, McGoogan JM (2020) Characteristics of and Important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>
6. Aminian A, Safari S, Razeghian-Jahromi A, Ghorbani M, Delaney CP. COVID-19 outbreak and surgical practice: unexpected fatality in perioperative period. *Ann Surg*. 2020;272:e27-e29. doi:10.1097/SLA.0000000000003925
7. Lei S, Jiang F, Su W, et al. Clinical characteristics and outcomes of patients undergoing surgeries during the incubation period of COVID-19 infection. *EClinicalMedicine*. Published online April 4, 2020. doi:10.1016/j.eclinm.2020.100331
8. Wei WE, Li Z, Chiew CJ, Yong SE, Toh MP, Lee VJ. Presymptomatic transmission of SARS-CoV-2—Singapore, January 23–March 16, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69:411–415.
9. He X, Lau EHY, Wu P, et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nat Med*. 2020;26:672–675.
10. Society for Ambulatory Anesthesia. Statement on resuming ambulatory anesthesia care as our nation recovers from COVID-19. <https://sambahq.org/wp-content/uploads/2020/04/SAMBA-Return-of-ambulatory-careguidance-Final-version-with-logos-2.pdf>. Published April 18, 2020. Accessed April 18, 2020.
11. Centers for Disease Control and Prevention. Symptoms of coronavirus. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/symptoms-testing/symptoms.html>. Published March 20, 2020. Accessed May 1, 2020.
12. American Society of Anesthesiologists. The ASA and APSF joint statement on perioperative testing for the COVID-19 Virus. <https://www.asahq.org/about-asa/newsroom/news-releases/2020/04/asa-and-apsf-joint-statement-on-perioperative-testing-for-the-covid-19-virus>. Published April 29, 2020. Accessed May 6, 2020.
13. Ficarra V, Novara G, Abrate A, Bartoletti R, Crestani A, De Nunzio C, et al. (2020) Urology practice during COVID-19 pandemic. *Minerva Urol Nefrol*. <https://doi.org/10.23736/S0393-2249.20.03846-1>

14. Wolfel R, Corman VM, Guggemos W, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*. 2020; 581:465-9.
15. Arons MM, Hatfield KM, Reddy SC, et al. Presymptomatic SARS-CoV-2 Infections and Transmission in a Skilled Nursing Facility. *N Engl J Med*. 2020; 382:2081-90.
16. Bai Y, Yao L, Wei T, et al. Presumed Asymptomatic Carrier Transmission of COVID-19. *Jama*. 2020; 10.1001/jama.2020.2565.
17. Mizumoto K, Kagaya K, Zarebski A, Chowell G. Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases on board the Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan, 2020. *Euro Surveill*. 25.
18. Parasa S, Desai M, Thoguluva Chandrasekar V, et al. Prevalence of Gastrointestinal Symptoms and Fecal Viral Shedding in Patients With Coronavirus Disease 2019: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA network open*. 2020; 3:e2011335.
19. Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *NatRev Cardiol*. 17:259-60.
20. Zhang Y, Xiao M, Zhang S, et al. Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 382:e38.
21. Helms J, Kremer S, Merdji H, et al. Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection. *N Engl J Med*. 2020; 382:2268-70.
22. Loeffelholz MJ, Tang YW (2020) Laboratory diagnosis of emerging human coronavirus infections—the state of the art. *Emerg Microbes Infect* 9(1):747–756. <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1745095>
23. Xie X, Zhong Z, Zhao W, Zheng C, Wang F, Liu J (2020) Chest CT for typical 2019-nCoV pneumonia: relationship to negative RT-PCR testing. *Radiology*. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200343>
24. Kim H, Hong H, Yoon SH. Diagnostic Performance of CT and Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction for Coronavirus Disease 2019: A Meta-Analysis. *Radiology*. 2020; 10.1148/radiol.2020201343:201343.
25. Pan F, Ye T, Sun P, et al. Time Course of Lung Changes at Chest CT during Recovery from Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Radiology*. 2020; 295:715- 21.
26. Xu B, Xing Y, Peng J, et al. Chest CT for detecting COVID-19: a systematic review and meta-analysis of diagnostic accuracy. *Eur Radiol*. 2020; 10.1007/s00330-020-06934-2.
27. Simpson S, Kay FU, Abbara S, et al. Radiological Society of North America Expert Consensus Statement on Reporting Chest CT Findings Related to COVID-19. Endorsed by the Society of Thoracic Radiology, the American College of Radiology, and RSNA - Secondary Publication. *J Thorac Imaging*. 2020; 35:219-27

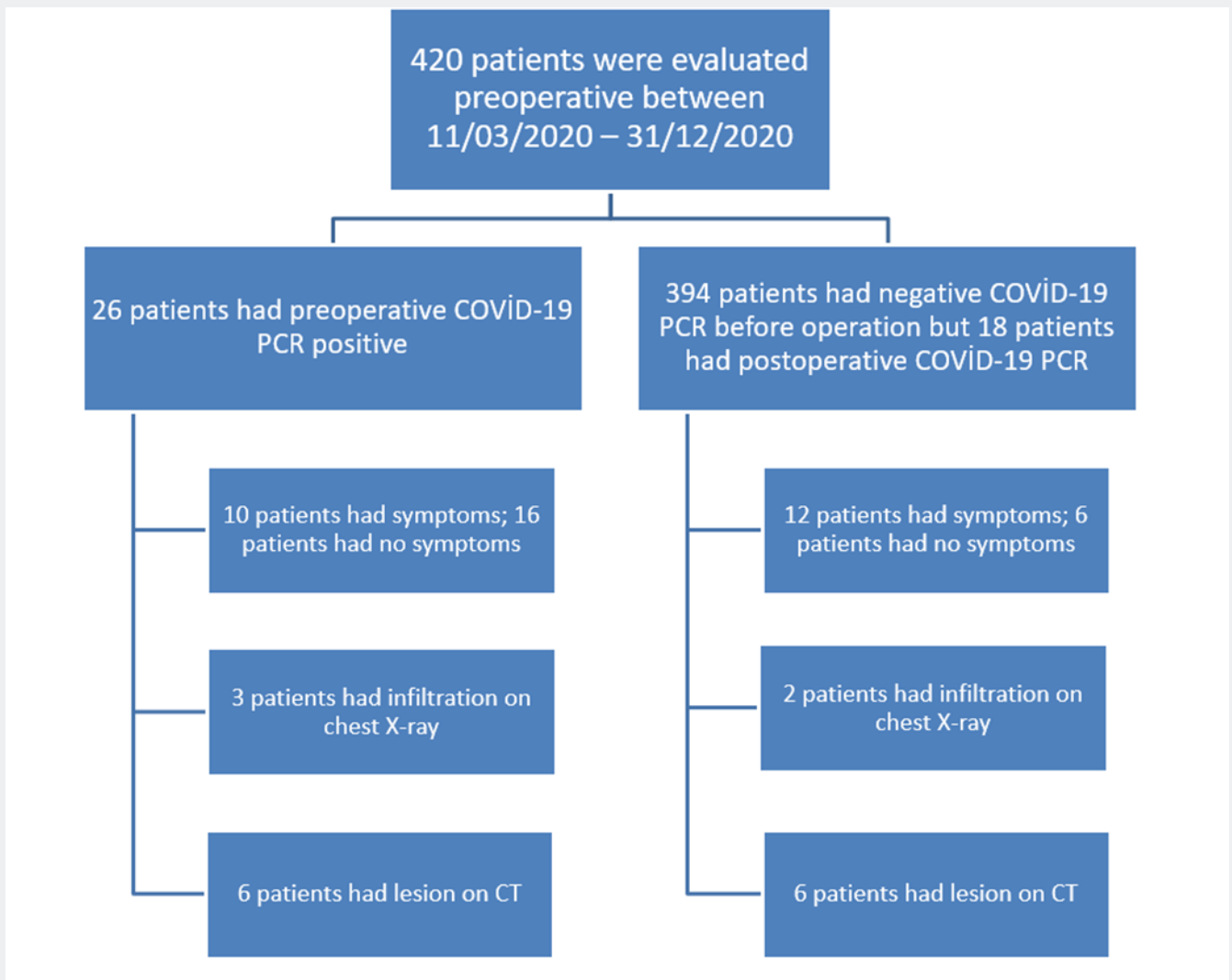


Figure 1. Follow chart of patients

Table 1. Characteristics of the patients included in the work

	N	%
Gender		
Male	25	56.8
Female	19	43.2
Additional disease		
Present	39	88.6
Absent	5	11,4
Diabetes mellitus		
Present	18	40.9
Absent	26	59,1
Hypertension		
Present	19	43.2
Absent	25	56,8
Chronic renal failure		
Present	1	2.3
Absent	43	97.7
Coronary artery disease		
PRESENT	7	15.9
ABSENT	37	84.1
Chronic obstructive pulmonary disease		
Present	5	11.4
Absent	39	88.6
Cancer		
Present	15	34.1
Absent	29	65.9
Blood group		
A	21	51.2
B	5	12.2
0	15	36.6
Smoker	5	11.4
Quitted	15	34.1
Nonsmoker	24	54.5
Symptom		
Present	22	50
Absent	22	50
Fever	11	25
Cough	11	25
Dyspnea	9	20.5
Surgical Departments		
Orthopedics and Traumatology	17	38.6
Cardiovascular Surgeon	2	4.5
Gastroenterology	3	6.8
Neurosurgery	5	11.4
Gynecology and Obstetrics	2	4.5
General Surgery	15	34.1

Table 2. Radiological findings and treatments of patients in the work

	N	%
Infiltration in chest radiograph		
Present	5	12.5
Absent	35	87.5
Infiltration in Thorax CT		
Present	12	46.2
Absent	14	53.8
Bilateral	10	83.3
Unilateral	2	16.7
Diffuse	1	8.3
Peripheral	11	91.7
Ground glass opacity	12	100
Treatment		
Inpatient	39	88.6
Outpatient	5	11.4
Treatment		
Chloroquine	1	2.3
Favipiravir	41	93.2
Chloroquine and favipiravir	1	2.3
No treatment	1	2.3
Steroid		
Took	6	13.6
Did not take	38	86.4
Extended treatment	6	13.6
Antibiotic	7	15.9
Discharge	38	86.4
Intensive care transport	4	9.1
Exitus	2	4.5

Table 3. Differences between symptoms and radiological findings in preoperative and postoperative patients

	PREOPERATIVE	POSTOPERATIVE	P VALUE
Gender Male Female	15(60%) 11(57.9%)	10(40%) 8(42.1%)	1.000
Additional disease Present Absent	23(59%) 3(60%)	16(41%) 2(40%)	1.000
Symptoms Present Absent	10(45.5%) 16(72.7%)	12(54.5%) 6(27.3%)	0.125
Fever Present Absent	1(9.1%) 25(75.8%)	10(90.9%) 8(24.2%)	0.000
Cough Present Absent	5(45.5%) 21(63.6%)	6(54.5%) 12(36.4%)	0.314
Dyspnea Present Absent	7(77.8%) 19(54.3%)	2(22.2%) 16(45.7%)	0.270
Infiltration in chest X-Ray Present Absent	3(60%) 23(65.7%)	2(40%) 12(34.3%)	1.000
Infiltration in thorax CT Present Absent	6(50%) 11(78.6%)	6(50%) 3(21.4%)	0.218

Table 4. Laboratory values between preoperative and postoperative patients

Parameter	Group	Mean \pm SD	P Value
WBC	Preoperative	7885.77 \pm 2205.51	0.583
	Postoperative	8411.11 \pm 3694.93	
NEUTROPHIL	Preoperative	5660.00 \pm 1943.25	0.17
	Postoperative	6801.67 \pm 2944.82	
LYMPHOCYTE	Preoperative	1379.62 \pm 685.67	0.037
	Postoperative	983.89 \pm 525.58	
HB	Preoperative	11.84 \pm 2.05	0.07
	Postoperative	10.71 \pm 1.41	
HCT	Preoperative	34.79 \pm 5.41	0.189
	Postoperative	32.42 \pm 4.30	
PLT	Preoperative	241884.62 \pm 106476.11	0.72
	Postoperative	253388.89 \pm 167508.08	
GLUCOSE	Preoperative	117.23 \pm 35.84	0.263
	Postoperative	119.71 \pm 26.83	
CREATININE	Preoperative	1.07 \pm 0.68	0.867
	Postoperative	1.29 \pm 1.20	
AST	Preoperative	25.81 \pm 14.27	0.971
	Postoperative	25.44 \pm 14.25	
ALT	Preoperative	27.00 \pm 18.98	0.057
	Postoperative	16.61 \pm 8.40	
CRP	Preoperative	40.93 \pm 41.13	0.022
	Postoperative	86.89 \pm 73.53	
PROCALCITONINE	Preoperative	0.16 \pm 0.15	0.829
	Postoperative	0.32 \pm 0.51	
D-DIMER	Preoperative	752.95 \pm 618.77	0.161
	Postoperative	1581.42 \pm 1551.70	
APTT	Preoperative	28.72 \pm 6.91	0.498
	Postoperative	26.59 \pm 4.62	
PTZ	Preoperative	12.43 \pm 3.92	0.398
	Postoperative	12.78 \pm 1.52	
INR	Preoperative	1.13 \pm 0.53	0.171
	Postoperative	1.11 \pm 0.13	

HB: Hemoglobine , HCT : Hematocrit , PLT : Platelet , ALT : Alanine aminotransferase , AST : Aspartate aminotransferase, CRP : C-reactive protein , APTT : Active partial thromboplastin time , PTZ : Prothrombin time, INR : International normalized ratio

Çocukluk Çağı Tüberküloz Olgularında IL-12p40, IL-12Rβ1, IFNγR1, IFNγR2 Gen Mutasyonlarının Araştırılması

Investigation of IL-12p40, IL-12Rβ1, IFNγR1, IFNγR2 Gene Mutations In Childhood Tuberculosis

Özet

Amaç: Çocukluk Çağı Tüberküloz Olgularında IL-12p40, IL-12Rβ1, IFNγR1, IFNγR2 Gen Mutasyonlarının Araştırılması” başlıklı projede tüberküloz genetik yatkınlıkta önemli olduğu düşünülen IL-12p40, IL-12 reseptör β-subünit (IL-12Rβ1), IFNγ reseptör 1 (IFNγR1), IFNγ reseptör 2 (IFNγR2) genlerinde meydana gelen mutasyonların tüberküloz hastalığı ile ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışma kapsamında ekstrapulmoner tüberküloz hastalığı olan 30 hasta olgu değerlendirmeye alınmıştır. Hasta grubundan EDTA’lı kan alınarak dizi analizi yöntemiyle IL-12B, IL-12Rβ1, IFNγR1, IFNγR2 genlerindeki mutasyonlar araştırılmıştır.

Bulgular: Yapılan araştırma sonucunda hasta grubunda IL-12B, IL-12Rβ1, IFNγR1, IFNγR2 genlerinde mutasyon saptanmamasına karşın bu genlerde tüberküloz hastalığına yatkınlık sebebi olabilecek polimorfizmler saptandı.

Sonuç: Mikobakteriyel hastalıklara Mendelian yatkınlık (MHMY) etiyojisinde sorumlu olan genlerden dördünü incelediğimiz EP TB tanılı çocuk hastalarda, TB enfeksiyonlarına yatkınlık nedeni olabilecek değişiklikler tespit edilmiştir. Bu değişikliklerin klinik öneminin belirlenebilmesi için kontrol olgularındaki sıklıklarının tespit edilmesi ve fonksiyonel çalışmalarının yapılması gerekmektedir

Anahtar Kelimeler: Tüberküloz, Çocukluk Dönemi, MSMD, IFN-γ-IL-12 Yolağı

Abstract

Objective: In the project titled "Investigation of IL-12p40, IL-12Rβ1, IFNγR1, IFNγR2 Gene Mutations in Childhood Tuberculosis Cases", IL-12p40, IL12 receptor β-subunit (IL-12Rβ1), IFNγ receptor 1 (IL-12Rβ1), which are thought to be important in genetic susceptibility to tuberculosis (IFNγR1), IFNγ receptor 2 (IFNγR2) mutations were aimed to investigate the relationship between tuberculosis disease.

Materials and Method: Thirty patients with extrapulmonary tuberculosis disease were evaluated within the scope of the study.

Blood with EDTA was taken from the patient group and mutations in IL-12B, IL-12Rβ1, IFNγR1, IFNγR2 genes were investigated by sequence analysis method.

Results: As a result of the study, although no mutations were found in IL-12B, IL-12Rβ1, IFNγR1, IFNγR2 genes in the patient group, polymorphisms in these genes that may cause susceptibility to tuberculosis disease were detected.

Conclusion: Four of the genes responsible for mycobacterial susceptibility (MHMY) etiology were determined in pediatric patients with EP TB, which may cause susceptibility to TB infections. In order to determine the clinical significance of these changes, it is necessary to determine their frequency in control cases and to conduct functional studies.

Keywords: Tuberculosis, Childhood, MSMD, IFN-γ-IL-12 pathway

Received/Geliş : 30.07.2021

Accepted/Kabul: 23.08.2021

Publication date: 01.09.2021

Merve Saka Güvenç
(Yazışma Yazarı)

Tıbbi Genetik Uzmanı
Tepecik EAH, Genetik Tanı Merkezi,
İzmir, Türkiye
sakamerve82@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0001-8842-0381>

Hüseyin Onay
Ege Üniversitesi Tıbbi Genetik AD,
İzmir, Türkiye
huseyin.onay@ege.edu.tr

<https://orcid.org/0000-0002-0584-8866>

Feriştah Ferda Özkınay
Ege Üniversitesi, Tıbbi Genetik AD,
İzmir, Türkiye
f.ferda.ozkinay@ege.edu.tr

<https://orcid.org/0000-0001-7542-7787>

DOI: 10.52818/cjmrtu.2021.7
Current Journal of Medical Research.
Vol 1 Issue 2 (2021), 14-31

Tüberküloz (TB), Mycobacterium Tuberculosis Complex (MTC) olarak adlandırılan bir grup mikobakteri tarafından oluşturulan, birbirinden değişik klinik görünümde olabilen kronik, nekrotizan bir enfeksiyondur. Hastalığın oluşumundan %97-99 oranında M. Tuberculosis (MTB) sorumludur.[1] Bir kişinin TB'ya yatkınlığını veya direncinin olması bulunduğu etnik kökene göre değişiklik göstermektedir.[2] Mikobakteriyel Hastalıklara Mendelian Yatkınlık 'Mendelian Susceptibility To Mycobacterial Diseases (MHMY)' daha az bilinen adıyla Familial Atipik Mikobakteriyozis (FAM, OMIM 209950) nadir görülen konjenital bir durumdur, mikobakteriyel enfeksiyona neden olan ailesel kalıtılan immün yetmezlik ile karakterizedir. MHMY 'ye sebep olan mutasyonların sıklığı çok düşüktür (<1/milyon). MHMY mutasyonlarının belirlenmesi mikobakteriyel enfeksiyonlarda, konak immunitésinin moleküler mekanizmalarının ortaya konmasında önemli rol oynamaktadır.[3]

BCG ve EM 'ye normal rezistans gösteren pediatrik tüberküloz olgularında Mendelian genetik etioloji olarak ilk tanımlanan neden IFN γ R1 eksikliğidir. MHMY olgularında en sık görülen genetik etioloji ise otozomal resesif IL-12R β 1 eksikliğidir.[4] MHMY'e sebep olan genler IL12-23 / IFN γ yolağında yer alırlar.[5] IFN γ , Th-1 ve NK hücreleri tarafından üretilir ve mononükleer fagositlerin üzerinde bulunan bulunan IFN γ R1 ve IFN γ R2 komplekslerine bağlanır. Bu reseptör sinyallerinin üretiminde, janus kinases (JAK1, JAK2) ve transkripsiyon sinyal üreticileri ve aktivatörleri (STAT1) TNF- α ile birlikte rol almaktadır. Diğer bir mekanizma ise, granüositleri yok eden perforin ve granülisin sitotoksik T lenfositlerden salınır. IFN γ üretimi özellikle IL12p70 ve diğer sitokinler tarafından regüle edilmektedir (Şekil 1).[6]

Bu çalışmada çocukluk çağı tüberküloz olgularına ait DNA'lardan tip 1 sitokin yolunda görevli genlerden olan IL-12B, IL-12R β 1, IFN γ R1, IFN γ R2 genlerindeki mutasyonların araştırılması planlanmıştır. Çocukluk çağı tüberküloz olgularında IL-12p40, IL-12R β 1, IFN γ R1, IFN γ R2 mutasyon profilinin belirlenmesi ve böylelikle ölümcül seyreden olgularda rastlanılan gen mutasyonlarının yetişkinlere göre daha şiddetli mikobakteriyel enfeksiyon gelişen çocukluk dönemindeki olgularda hastalığa neden olduğu ortaya konması; çocukluk dönemi tüberkülozlu olgularda tanı ve tedavide yardımcı olacaktır.

Olgu Seçimi

Çalışmada klinik ve laboratuvar çalışmalarıyla ekstrapulmoner tutulumu olan çocukluk çağı tüberküloz olguları araştırılmıştır. Klinik bulgular, radyoloji, histopatoloji ve bakteriyoloji sonuçları ile tüberküloz tanısı konan ve en az üçlü antitüberküloz ilaç tedavisi başlanan olgular çalışmaya dahil edilmiştir. Yayma sonucunda aside dirençli bakteri tespit edilen hastalarda kültür çalışması ile kesin tanı konulmuştur. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı Moleküler Genetik Laboratuvarında 14'ü kız 16' sını erkek olmak üzere birbiriyle akraba olmayan 30 olgu çalışmaya dahil edilmiştir. Yaşları 4 ay ile 17 yaş arasında değişen olguların yaş ortalaması \pm 8,8 yıl'dır (Tablo 1). Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Etik Kurulu onayı (2012-TIP-049 nolu) alınıp, gönüllü olur formu imzalatıldıktan sonra hasta grubundan 2 ml EDTA'lı tüpe kan örnekleri alındı.

Olgularda Moleküler Genetik Çalışma

Olgulardan EDTA'lı tüpe 2cc venöz kan örneği alındı. Kan lenfosit hücrelerinden protokole uygun olarak, MagNa Pure LC DNA Isolation Kit I (Product No: 0300039900001; Roche, USA) kiti kullanılarak MagNa Pure Robotik DNA izolasyon cihazı ile DNA izolasyonu yapıldı. Genomeplex WGA (Whole Genom Amplification) kiti (Product No: 029K0765; Sigma, USA) kullanılarak DNA yetersiz olan hastalarda tüm genom amplifikasyonu yapıldı. Çalışmaya dahil edilen olgulardan elde edilen DNA' lardan IFNGR1, IFNGR2, IL12B ve IL12RB1 genleri dizi analizi yöntemi ile incelendi. Elde edilen PCR ürünlerin pürifikasyon işlemi yapıldı. Son ürünler sekans cihazına yüklenerek analiz edildi. Plate'lere yüklenen örnekler, ABI PRISM® 3130 Genetik Analizöre yüklendi. Örnekler CLC Genomics Workbench programında, <http://www.ensembl.org/index.html> sitesindeki IFNGR1, IFNGR2, IL12B ve IL12RB1 gen dizilimi referans alınarak değerlendirildi. Çalışmada IFNGR1, IFNGR2, IL12B ve IL12RB1 genlerine ait tüm kodlayıcı ekzonlar ve ekzon-intron bileşkeleri (10 bç) analiz edildi. Saptanan değişiklikler Human Gene Mutation Database (HGMD), Ensembl ve National Center for Biotechnology Information (NCBI) veri tabanları kullanılarak değerlendirildi.

SONUÇLAR

EP TB tanılı 30 olgunun IFNGR1, IFNGR2, IL12B ve IL12RB1 genlerinin dizi analizi yapılmış olup, bu olgularda MHMY' ye etiyolojisinde yer alan 4 gende herhangi bir mutasyon saptanmamıştır. Ancak olgularda önceki çalışmalarda da saptanan MHMY yatkınlığı ile ilişkilendirilmiş tek nükleotid polimorfizmleri (Single-nucleotide polymorphism- SNP) tespit edilmiştir (Tablo 2-3-4-5-6). Sekiz hastada sadece tek bir gende polimorfizmler tespit edilirken, 20 hastada birden fazla gende değişiklikler tespit edilmiştir.

IFNGR1 geninde dört polimorfizm tespit edilmiştir. Bu değişikliklerden rs7749390 polimorfizmi TB yatkınlıkta rol oynayan bir değişikliktir. IFNGR 2 geninde ise sadece 2 polimorfizm tespit edilmiştir. rs9808753 polimorfizmi TB yanında başka enfeksiyon hastalıklarında da yatkınlığı belirlenmiş bir değişikliktir.

IL12B geninde TB yatkınlığı literatürde geçmekte olan rs3212227 polimorfizmi çalışmamızda %40 sıklıkta tespit edilmiştir. Bu gende tespit edilen bir başka değişiklik %40 sıklıkta bulduğumuz rs1368439 polimorfizmidir.

MHMY tablosunda en sık karşılaşılan etiyolojik neden olan IL12RB1 geni bizim çalışmamızda da en fazla değişikliğin tespit edildiği gen olmuştur. Bu değişikliklerden özellikle klinik önemi henüz tam belirlenmemiş olan rs11575926 ve rs141968777 polimorfizmleri çalışmamızda MAF' larına göre daha sık tespit edilmiştir.

Sonuç olarak MHMY etiyolojisinde sorumlu olan genlerden dördünü incelediğimiz EP TB tanılı çocuk hastalarda, TB enfeksiyonlarına yatkınlık nedeni olabilecek değişiklikler tespit edilmiştir.

TARTIŞMA

Mikobakteriyel hastalıklar, gelişmekte olan ülkelerde büyük sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. TB, uzun yıllar süren sessiz dönemlerin ardından aktive olabilen bir hastalıktır. TB'de kesin tedavi ya da korunma, hastalığa neden olan genlerin ve ilişkili immun mekanizmaların aydınlatılmasıyla mümkün olabilecektir. Genetik faktörler hastalığın başlangıç yaşını, prognozunu ve enfeksiyonun nihai sonucunu etkilemektedir. Irksal farklılıklar, ikiz çalışmaları, hayvan modelleri ve aile segregasyon analizleri TB'a yatkınlıkta genetiğin önemli bir rol oynadığı hipotezini desteklemektedir [7]. Davis ve arkadaşlarının 1980 yılında yayınladıkları bir çalışmada, Almanya-Lübeck'te MTB ile immüni-

zasyonları yapılan 251 çocuğun, 47'sinde hastalık oluştuğu, 127 çocukta sadece radyolojik bulgu ortaya çıktığı, ancak 77 çocukta ölüm gerçekleştiği gösterilmiştir. Aynı doz aşı yapılmış, enfekte olduktan sonra aynı bakımı almış çocuklarda bu farklı klinik tabloların ortaya çıkması aynı homojen toplumda yaşayan bireyler arasında bile TB'ye karşı yatkınlığın olduğunu ilk kez gösterilmiştir. Motulsky ve arkadaşlarının çalışmalarında, Qu'Appelle Hintlilerinde TB ilk olarak 1890 yılında gösterildiği ve başlangıçta enfekte olan hastaların %10'unda ölüm gerçekleştiği belirtilmiştir. Ancak aradan geçen 40 yılda ailelerin yarısı kaybedildiği için ölüm oranı %0,2' ye düşmüştür. Motulsky, bu durumu TB karşı yatkınlık nedeni olan genlere karşı güçlü seçicilikle açıklamıştır. [8] Gelişmiş dünyada hastalık prevalansında halen ırklar arasındaki farklılıklar rol oynamaktadır. William ve arkadaşlarının 1990 yılında Arkansas'ta 25000 bakımevi sakiniinde yaptıkları bir çalışmada siyah ırkta TB enfeksiyonunun prevalansının beyaz ırka göre 2 kat yüksek olduğu belirtilmiştir (100). Bulunan bu fark herhangi bir sosyal veya çevresel faktörle açıklanamazken, konak genetik özelliğinin önemini vurgulamaktadır. Birçok ikiz çalışmasında, MZ ikizlerde DZ ikizlere oranla yüksek konkordans bulunduğu gösterilmiştir [9], [10], [11]. Simond ve arkadaşlarının İngiltere'de yaptıkları çalışmada TB için konkordans oranları MZ ikizlerde %32,7 bulunurken, DZ ikizlerde bu oran %14 olarak bulunmuştur. Mikobakteriyel hastalıkların ortaya çıkması patojen virulansı, konağın çevresel faktörleri gibi birçok duruma bağlı olsa da konağın genetik özellikleri mikobakterilere karşı yanıtta en önemli rolü oynamaktadır.

Mikobakteriyel Hastalıklara Mendelyan Yatkınlık (Mendelian susceptibility to mycobacterial diseases, MHMY, OMIM 209950) nadir görülen konjenital bir durum olup familial atipik mikobakteriyozis (FAM) olarak da bilinmektedir. MHMY 'den IFNGR1, IFNGR2, STAT1, IL12B IL12RB1, TYK2 ve NEMO genlerindeki mutasyonlar sorumlu tutulmaktadır. MHMY genlerin kalıtım ve klinik prezentasyonundan dolayı yüksek allellik heterojenite gösteren bir hastalık grubudur. MHMY genetik etiyolojisinde ilk tanımlanan değişiklik IFNGR1 genindeki mutasyondur [12] [13]. IL12-23 / IFN γ yolağında görevli genlerdeki mutasyonlar MHMY kliniğine sebep olmaktadır[14]. Mikobakteriyel hastalıklara yatkınlıkta moleküler düzeyde ilk yayım ise 1995 yılında Levin ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır [15].

Çalışmamızda klinik ve laboratuvar çalışmalarıyla ekstrapulmoner tutulumu olan pediatrik tüberküloz olguları araştırılmıştır. EP TB tanılı 30 olgunun IFNGR1, IFNGR2, IL12B ve IL12RB1 genlerinin dizi analizi yapılmıştır. Olgularda MHMY'ye sebep olabilecek herhangi bir mutasyon saptanmamakla birlikte TB'ye yatkınlığı açıklayabilecek SNP'ler tespit edilmiştir. Çalışmamızda klinik ve laboratuvar çalışmalarıyla ekstrapulmoner tutulumu olan 30 pediatrik tüberküloz olguda IFNGR1 dizi analiz yapılmıştır. Erken başlangıçlı enfeksiyon öyküsü bulunan, lenfadenopati, kilo kaybı, ateş gibi OR komplet IFNGR1 eksikliği bulunan olgularla benzer klinik bulguları olan olgularda IFNGR1 geninde herhangi bir mutasyon saptanmamıştır. IFNGR1 geninde meydana gelen resesif komplet klinik prezentasyonun yanında resesif parsiyel kliniğe sebep olacak mutasyonlarda meydana gelmektedir. Resesif parsiyel IFNGR1 eksikliğinde yüksek IFN γ konsantrasyonuna rağmen hücresel yanıtın azaldığı gösterilmiştir [16]. Resesif parsiyel IFNGR1 eksikliği olan olgularda resesif komplet IFNGR1 eksikliği olan olgulara oranla daha hafif klinikleri olduğu görülmektedir. Yaptığımız çalışmada 30 olguda yapılan IFNGR1 gen dizi analizinde herhangi bir mutasyon saptanmadı ancak TB'ye yatkınlığı açıklayabilecek SNP'ler tespit edildi. Minör allel frekansı (MAF) %1 olan rs11914 (p.S350S) değişikliği araştırdığımız 30 ekstrapulmoner TB olgusunun 4'ünde tespit edildi.

Ekstrapulmoner TB tanılı 3 olguda BCG negatif saptanırken. Üç olgunun da kültür çalışmasında MTC üremesi tespit edildi. IFNGR1 genindeki değişiklikler TB yanında başka immünolojik hastalıklarda da araştırılmıştır. Torres ve arkadaşlarının 2009 yılında yaptığı bir çalışmada 216 granülomlarla seyreden dev hücreli arterit (GCA) tanılı hastada ve 460 kontrol olgusunda TaqMan allele discrimination assay yöntemiyle IFNGR1 geninde rs1327474 (-611A/G), rs11914 (+189G/C) ve rs7749390 (+95C/T) polimorfizmleri tespit edilmiştir. rs 11914 değişikliği yatkınlık nedeni olarak yorumlanmamıştır [17]. IFNGR1 geninde saptadığımız diğer bir değişiklik MAF' ı %45

olan rs 7749390 (c.85+10T>C) değişikliğidir. Bu değişikliği EP TB tanılı hastalarımızın 4'ünde saptadık. Olguların hiçbirinde ek başka bir hastalık bulunmamıştır. Bu değişikliğin bizim çalışmamızdaki oranı %13.3 olarak hesaplanmıştır, MAF'ı ile arasında fark olması bizim toplumumuzda bu değişikliğin daha nadir görülmesiyle ilişkili olabileceği gibi bu değişikliğin TB enfeksiyonuna koruyuculukta rol oynayabileceğini de gösterebilir. Bu konuda kesin karar verebilmek için kontrol grubunda sıklığının belirlenmesi ve fonksiyonel çalışmasının yapılması gerekmektedir. He ve arkadaşları Çinliler arasında yaptıkları çalışmada rs7749390 ve rs2234711 polimorfizmleri ile tüberküloz arasında anlamlı genetik ilişki saptamışlardır ve bu bulguyu IFNGR1'in tüberküloza yatkınlık ile ilişkili olabileceği şeklinde yorumlamışlardır. Çalışmamızda bir olguda ise MAF'ı %2 olan rs18874154 (p.L467P) değişikliği tespit edilmiştir. Yaptığımız çalışmada sıklığı MAF ile uyumlu olarak %3,3 çıkmıştır. Ancak bu değişikliğin herhangi bir çalışmada TB yatkınlığı yapabileceği belirtilmemiştir. Bu değişiklik 2003 yılında Aoki ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ilk kez tanımlanmış. 6/89 allerjik hastada tespit edilen bu değişiklik sağlıklı 72 kontrol olgusunda tespit edilmemiş. Aynı çalışmada bazı allerjik hastalığı olan bireylerde IFNGR disfonksiyonu olduğu bu hastalarda IFNGR1 genindeki L467P değişikliğinin yatkınlık için aday olabileceği belirtilmiştir [18].

MHMY'de nadir etiyolojik nedenlerinden biri IFNGR2 geninde meydana değişikliklerdir. IFNGR2 eksikliği olan hastalarda protein ekspresyon temeline dayanan 2 form tanımlanmıştır. İlk formda çerçeve kayması mutasyonu sonucu oluşan stop kodonu intrasellüler protein yapısını bozmakta bunun sonucunda da hücre yüzeyinde reseptör tespit edilememektedir. Dorman ve arkadaşları tarafından IFNGR2 geninde ilk tanımlanan mutasyon olan c.278_279delAG değişikliği, bu mekanizmayla etkili olmaktadır [19].

Çalışma grubumuzda IFNGR2 geninde klinikle ilişkili olan iki SNP bulunmuştur. Bu SNP'lerden bir tanesi daha önce Vogt ve arkadaşlarının 663del27 mutasyonu saptadıkları hastada saptadıkları SNP olan, MAF'ı %26 olan rs9808753 (p.Q64R) değişikliğidir. Bu değişikliği saptadığımız 4 ekstrapulmoner TB hastasında klinik tutulum farklılık göstermesine rağmen hepsinde kültürde MTC üremesi olmuştur. SNP rs9808753 Hepatit B hastalarında yapılan bir çalışmada 50 yaşın altındaki olgularda "saptanamayan HBV DNA" pozitifliği riskinin azalmasıyla ilişkili bulunmuştur. Bu değişikliğin Kim ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada ise kronik myeloid lösemi hastalarında imatinib tedavisinde yanıtta azalmaya neden olduğu bildirilmiştir [20]. Çalışmamızda saptanan diğer SNP rs11910627(c.561+11C>G)'in klinik önemi henüz belirsizdir.

IFN γ yanıtını kontrol eden IFNGR1 ve IFNGR2 genleri iken IFN γ üretimini kontrol eden IL12B ve IL12RB1 genleridir. IL-12, IFN γ üretimi için kritik öneme sahip bir sitokindir. Fare ve insanlarda, IL12A geni tarafından kodlanan 35-kDA hafif zinciri (p35) ve IL12B tarafından kodlanan 40-kDA ağır zincir (p40) IL-12p70 heterodimerik sitokininini oluşturmaktadır [21] [22]. IL-12 T lenfosit, NK üzerinde bulunan reseptörlerine bağlanır, böylece IFN γ indüklenir. IL12p40 eksikliği (OMIM 151561) MSMD etiolojisinde nadir görülen nedenlerdendir. IL12B tarafından kodlanan IL-12p40 subünitesinin eksikliği klinik tablodan sorumludur. MHMY kliniğine sahip hastaların <%9 kısmında etiolojisinde sorumlu olan IL12B genindeki mutasyonlardır [23]. Serimizde IL12B geninde 4 farklı polimorfizm görülmüştür. Abdominal TB ve ekstrapulmoner TB olgusu olan 2 hastada MAF'ı %1 olan rs3213096 saptanmıştır. 2010 yılında Möller ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, 800 TB olgusunda IL12B geni dahil olmak üzere 8 gende rs3213096 değişikliğini de içeren 54 polimorfizm tespit edilmiştir. 432 TB hastasında rs3213096 sıklığı %6 olarak bulunurken, 482 kişilik kontrol grubunda rs3213096 sıklığı %9 olarak bulunmuş. Sonuç olarak rs3213096

hastalık tablosu ile ilişkilendirilmemiştir [24]. Çalışmamızda ise rs3213096 değişikliğinin sıklığı % 6.6 olarak bulunmuştur. MAF' ı %1 olduğu dikkate alınınca bu farkın anlamlı olup olmadığının belirlenebilmesi için kontrol grubundaki sıklığının belirlenmesi gerekmektedir. MAF'ı %34 olan rs3212227 (c.*159A>C) değişikliği çalışmamızda 12 hastada tespit edilmiştir. Morris ve arkadaşlarının 2010 yılında yaptıkları bir çalışmada rs3212227 değişikliğinin pulmoner TB için yatkınlık nedeni olduğu bildirilmiştir, bu çalışmada rs3212227 değişikliği için özellikle evrimsel süreçte korunmuş bölgede yer aldığı özellikle vurgulanmıştır. Chen ve arkadaşlarının Çin popülasyonunda yaptığı bir çalışmada IL12B geninde saptanan rs3212227 değişikliğinin astım hastalığına yatkınlığı arttırdığı bildirilmiştir [25]. MAF'ı %8 olan rs1368439 polimorfizmi IL12B geninde saptadığımız bir diğer SNP'tir. Bu değişiklik bizim çalışmamızda 12 olguda yani %40 sıklığında tespit edilmiştir. Bu kadar yüksek bir frekansla bu değişikliğin saptanması, bu değişikliğin hastalığa yatkınlıkta önemli olabileceğini düşündürmektedir. Ancak bu değişikliğin, TB yatkınlığına yol açıp açmadığını açıklayabilmek için fonksiyonel çalışmaların yapılması ve kontrol grubunda sıklığının belirlenmesi gerekmektedir. Ayrıca; rs3213096, rs1368439 ve rs3212227 polimorfizmleri, Wijst ve arkadaşlarının astım ile Vitamin D yolağı arasındaki ilişkiyi araştırdıkları çalışmada analiz edilmiş ancak anlamlı bulguya ulaşamamıştır [26]. 3'UTR bölgesinde tespit edilen rs34324765 polimorfizminin MAF değeri ve klinik önemi bildirilmemiştir. Ancak bizim çalışmamızda %26,6 sıklığında tespit edilmiştir. Bu değişikliğin TB yatkınlığında rolünün olup olmadığının anlaşılabilmesi için kontrol olgularında sıklığının belirlenmesi ve fonksiyonel çalışmasının yapılması gerekmektedir.

IL-12R β 1 eksikliği (OMIM 601604), MHMY'de en sık karşımıza çıkan etiyojik nedendir [27]. IL-12 birbirinden farklı, b1 ve b2 iki alt grup içermektedir. IL-12 kompleksi T hücre ve NK hücrelerinde yüksek düzeyde bulunmaktadır.

Flynn ve arkadaşlarının 1993 yılında, Cooper ve arkadaşlarının 1997 yılında fareler üzerinde yaptıkları çalışmalarda ve Modin ve arkadaşlarının 1997 yılında yaptıkları çalışmalarda mikobakteriyel patojenlere karşı hücrel immünite gelişiminde IL-12 ve IFN γ birlikte etkili oldukları gösterilmiştir. Bu hastalarda mikobakteriyel enfeksiyonların yanı sıra ikincil enfeksiyonlara, özellikle zayıf virulans özellik gösteren mikobakterilerle oluşan immün yanıt oluşturmaktadır [28]. MAF'ı %26 olan rs11575934 (p.Q214) değişikliği, çalışmamızda 10 hastada tespit edildi. Kültürde üreme olan hastalarda MTC üremiştir. Altare ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada değişiklik hasta bireyde homozigot anne-babasinda ise heterozigot tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda ise 2'si TB lenfadenit, biri abdominal TB ve bir diğeri MSS TB olan 4 olgu dışında diğeri 6 olguda rs11575934 değişikliği heterozigot olarak tespit edilmiştir. Ayrıca olguların hiçbirinden anne-baba çalışması yapılmamıştır. Fieschi ve arkadaşlarının 2003 yılında yaptıkları yayında 17 ülkeden komplet IL-12R β 1 eksikliği olan 41 hasta incelenmiş, çocukluk döneminde zayıf patojen olan salmonella, BCG veya çevresel mikobakteriler tarafından enfekte edilmiş 34 hastada fırsatçı enfeksiyon tanısı bulunmaktadır. 2003 yılında yapılan bu çalışmada Q214R değişikliğinin polimorfizm olarak kabul edildiği yayınlanmıştır [29]. Akahoshi ve arkadaşlarının 2002 yılında yine Japonya'da yaptıkları bir çalışmada 98 TB hastası ve 197 sağlıklı kontrol grubuna ait DNA'larda IL12RB1 geni dizi analizi yapılmıştır. Analiz sonucunda ekstrasellüler bölgede yer alan üç missense varyasyon olan rs11575934, rs375947, rs401502 ve sinonim varyasyon olan rs17852635 tespit edilmiştir. Sonuç olarak rs11575934, rs375947, rs401502 değişikliklerini homozigot taşıyan bireylerde TB enfeksiyonuna yakınlık olduğunu göstermişlerdir [30]. Bizim çalışmamızda 2 hastada bu değişiklikler homozigot olarak tespit edilmiştir. Bu polimorfizmlerin bizim toplumumuzda da TB yakınlık nedeni olabileceğini vurgulamak için kontrol olgularındaki sıklığının belirlenmesi gerekmektedir. Bizim çalışmamızda da klinikle ilişkili en fazla SNP (10 adet) IL-12R β 1 geninde izlenmiştir. Bu gruptaki 7 SNP (rs11575934,

rs17852635, rs375947, rs401502, rs11086087, rs11575926 ve rs17885102) Yancoski ve arkadaşlarının 2008'de Avrupa popülasyonunda yaptığı çalışmada analiz edilmiştir. Remus ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, kültür pozitif pulmoner TB hastası 157 çocuk bulunan 101 Faslı aileden rastgele seçilen 40 hastada IL12RB1 geninin promotor, ekzon ve ekzon-intron birleşke bölgeleri analiz edilmiştir. rs436857 polimorfizmin IL12RB1 mRNA'nın işlenmesini, translasyonu ve stabilitesini etkileyebileceği ancak bunun için çalışmalar yapılması gerektiği belirtilmiştir [31]. Bizim çalışmamızda 6 olguda rs436857 değişikliği saptanmıştır ancak bu olguların hepsinde değişiklik heterozigot olarak tespit edilmiştir. 30 EP TB hastasının 6'sında rs11575926 polimorfizmi tespit edilmiştir. Kültürde üreme olan, lenf tutulumu görülen iki hastada bu değişiklik homozigot olarak tespit edilmiştir. MAF'ı %7 olan bu değişikliğin çalışmamızdaki sıklığı %20 olarak tespit edilmiştir. Vosse ve arkadaşları 2013 yılında yaptıkları çalışmada rs11575926 polimorfizmini zararsız olarak bildirilmiştir. Ancak 2010 yılında Beau-coudrey ve arkadaşlarının 30 ülkeden 141 hastada yaptıkları çalışmada bu polimorfizm zararlı olarak belirtilmiştir. Sonuçta TB yakınlığına neden olup olmadığının belirlenebilmesi için fonksiyonel çalışmalarının ve kontrol grubunda sıklığının belirlenmesi gerekmektedir [31]. rs141968777 değişikliğinin klinik önemi şimdiye kadar bildirilmemiştir. Ancak mutation taster programında polimorfizm olarak bildirilmektedir. MAF'ı %<1 olan polimorfizmin çalışmamızdaki sıklığı %6 olarak tespit edilmiştir. TB enfeksiyonlarına yakınlıkta öneminin belirlenebilmesi için kontrol olgularında sıklığının belirlenmesi gerekmektedir. İki hastada herhangi bir değişiklik tespit edilmemiştir. Her iki hastada da kültürde üreme tespit edilmemiştir.

Sekiz hastada sadece tek bir gende polimorfizmler tespit edilirken, 20 hastada birden fazla gende değişiklikler tespit edilmiştir. Bu birlikteliklerin TB enfeksiyonuna yakınlıktaki rolünü belirleyebilmek için, bu polimorfizmlere ait fonksiyonel çalışmaların yapılıp, kontrol olgularındaki sıklıklarının belirlenmesi gerekmektedir.

Konağın TB'ye karşı reaksiyonunu etkileyen polimorfizmlerin belirlenmesi hasta yönetimi açısından önemlidir. Bununla birlikte; bizim çalışmamızda da olduğu gibi, saptanan polimorfizmlerin büyük kısmının kliniğe etkisi şu an için belirsizliğini korumaktadır. Bu nedenle, bu konuda yapılacak geniş seri çalışmalarına ve özellikle vaka kontrol çalışmalarına ihtiyaç vardır. Bu çalışmaların sonuçlarına göre tüberküloza yatkınlığa neden olan genetik faktörler aydınlatılabilir ve hedefe yönelik özgün tedavilerin geliştirilmesi mümkün olabilir.

SONUÇ

Bu çalışmada ekstrapulmoner tüberküloz tanılı 30 çocuk hastada MHMY tablosundan sorumlu tip1 sitokin kaskadında görevli olan IFNGR1, IFNGR2, IL12B ve IL12RB1 genleri analiz edilmiştir. Bu analiz edilen bölgelerde herhangi bir mutasyon saptanmamasına rağmen tüberküloza yatkınlıkta rol oynayabileceği düşünülen polimorfizmler tespit edilmiştir. 8 hastada tek bir gende polimorfizmler tespit edilirken, 20 hastada birden fazla gende değişiklikler tespit edilmiştir. Bu birlikteliklerin TB enfeksiyonuna yatkınlıktaki rolünü belirleyebilmek için, bu polimorfizmlere ait fonksiyonel çalışmaların yapılıp, kontrol olgularındaki sıklıklarının belirlenmesi gerekmektedir. IFNGR1 geninde dört polimorfizm tespit edilmiştir. Bu değişikliklerden rs7749390 polimorfizmi TB yatkınlıkta rol oynayan bir değişikliktir. IFNGR2 geninde ise sadece 2 polimorfizm tespit edilmiştir. rs9808753 polimorfizmi TB yanında başka enfeksiyon hastalıklarında da yatkınlığı belirlenmiş bir değişikliktir. IL12B geninde TB yatkınlığı literatürde geçmekte olan rs3212227 polimorfizmi çalışmamızda %40 sıklıkta tespit edilmiştir. Bu gende tespit edilen diğer değişiklik %40 sıklıkta bulduğumuz rs1368439 polimorfizmidir. Ancak bu değişikliğin önemi fonksiyonel çalışmalarla ve kontrol olgularındaki sıklığının belirlenmesi ile açıklığa kavuşabilecektir. MHMY tablosunda en sık karşılaşılan etiyolojik neden olan IL12RB1 geni bizim çalışmamızda da en fazla değişikliğin tespit edildiği gen olmuştur. Bu değişikliklerden

özellikle klinik önemi henüz tam belirlenmemiş olan rs11575926 ve rs141968777 polimorfizmleri çalışmamızda daha sık tespit edilmiştir.

Çalışmamızda kontrol grubunun olmaması ve istatistik değerlendirme yapılamamış olması bulunan polimorfizmlerin bizim toplumumuzdaki öneminin tam belirlenebilmesinde bir kısıtlılığa yol açmaktadır. Çalışmadaki bir diğer kısıtlılık ise bulunan varyantlar için fonksiyonel çalışmaların yapılamamış olmasıdır.

Çocukluk çağı tüberküloz olgularında IL-12p40, IL-12Rβ1, IFNγR1, IFNγR2 mutasyon profilinin belirlenmesi ve ağır seyreden olgularda rastlanılan gen mutasyonlarının ortaya konması; çocukluk dönemi tüberkülozlu olgularda tanı ve tedavide yardımcı olacaktır.

TEŞEKKÜR: Bu projenin gerçekleştirilmesi için gerekli desteği sağlayan Ege Üniversitesi Rektörlüğü Bilimsel Araştırma Projeleri Alt Komisyonuna teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

- [1] K. Zeynep Ceren;AKAR, "Tüberküloza Genetik Yatkınlık," *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası*, vol. 55, no. 2, p. 1, 2002, doi: 10.1501/tipfak_0000000023.
- [2] W. W. Stead, "Genetics and resistance to tuberculosis: Could resistance be enhanced by genetic engineering?," *Annals of Internal Medicine*, vol. 116, no. 11, pp. 937–941, 1992, doi: 10.7326/0003-4819-116-11-937.
- [3] Q. HQ, F.-H. SP, and M. JB, "Molecular immunity to mycobacteria: knowledge from the mutation and phenotype spectrum analysis of Mendelian susceptibility to mycobacterial diseases," *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*, vol. 15, no. 5, May 2011, doi: 10.1016/J.IJID.2011.01.004.
- [4] de B. L *et al.*, "Revisiting human IL-12R β 1 deficiency: a survey of 141 patients from 30 countries," *Medicine*, vol. 89, no. 6, pp. 381–402, Nov. 2010, doi: 10.1097/MD.0B013E3181FDD832.
- [5] C. LE, "Mendelian susceptibility to mycobacterial disease," *Clinical genetics*, vol. 79, no. 1, pp. 17–22, Jan. 2011, doi: 10.1111/J.1399-0004.2010.01510.X.
- [6] van de V. E, H. MA, and O. TH, "Human genetics of intracellular infectious diseases: molecular and cellular immunity against mycobacteria and salmonellae," *The Lancet. Infectious diseases*, vol. 4, no. 12, pp. 739–749, Dec. 2004, doi: 10.1016/S1473-3099(04)01203-4.
- [7] "Metabolic Polymorphisms and the Role of Infectious Diseases in Human Evolution on JSTOR." <https://www.jstor.org/stable/41478728> (accessed Jul. 14, 2021).
- [8] S. WW, S. JW, R. WT, and L. JP, "Racial differences in susceptibility to infection by Mycobacterium tuberculosis," *The New England journal of medicine*, vol. 322, no. 7, pp. 422–427, Feb. 1990, doi: 10.1056/NEJM199002153220702.
- [9] C. GW, "Tuberculosis in twins: a re-analysis of the Proffit survey," *The American review of respiratory disease*, vol. 117, no. 4, pp. 621–624, 1978, doi: 10.1164/ARRD.1978.117.4.621.
- [10] "Twin research in tuberculosis - PubMed." <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21260731/> (accessed Jul. 14, 2021).
- [11] M. B. Lurie, "Heredity, Constitution and Tuberculosis. An Experiments Study.," *American Review of Tuberculosis, (Suppl.)*, vol. 44, no. 3, 1941, Accessed: Jul. 14, 2021. [Online].
- [12] R. Bellamy *et al.*, "Genetic susceptibility to tuberculosis in Africans: A genome-wide scan," *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 97, no. 14, pp. 8005–8009, Jul. 2000, doi: 10.1073/PNAS.140201897.
- [13] N. MJ *et al.*, "A mutation in the interferon-gamma-receptor gene and susceptibility to mycobacterial infection," *The New England journal of medicine*, vol. 335, no. 26, p. 518, 1996, doi: 10.1056/NEJM199612263352602.
- [14] C. LE, "Mendelian susceptibility to mycobacterial disease," *Clinical genetics*, vol. 79, no. 1, pp. 17–22, Jan. 2011, doi: 10.1111/J.1399-0004.2010.01510.X.
- [15] J. E *et al.*, "In a novel form of IFN-gamma receptor 1 deficiency, cell surface receptors fail to bind IFN-gamma," *The Journal of clinical investigation*, vol. 105, no. 10, pp. 1429–1436, 2000, doi: 10.1172/JCI9166.
- [16] J. E *et al.*, "Partial interferon-gamma receptor 1 deficiency in a child with tuberculoid bacillus Calmette-Guérin infection and a sibling with clinical tuberculosis," *The Journal of clinical investigation*, vol. 100, no. 11, pp. 2658–2664, Dec. 1997, doi: 10.1172/JCI119810.
- [17] M. Aoki *et al.*, "A novel single-nucleotide substitution, Leu 467 Pro, in the interferon- γ receptor 1 gene associated with allergic diseases," *International Journal of Molecular Medicine*, vol. 12, no. 2, pp. 185–191, Aug. 2003, doi: 10.3892/IJMM.12.2.185.
- [18] V. G *et al.*, "Complementation of a pathogenic IFNGR2 misfolding mutation with modifiers of N-glycosylation," *The Journal of experimental medicine*, vol. 205, no. 8, pp. 1729–1737, Aug. 2008, doi: 10.1084/JEM.20071987.
- [19] G. MK *et al.*, "The interleukin-12/interleukin-12-receptor system: role in normal and pathologic immune responses," *Annual review of immunology*, vol. 16, pp. 495–521, 1998, doi: 10.1146/ANNUREV.IMMUNOL.16.1.495.
- [20] A. F *et al.*, "Inherited interleukin 12 deficiency in a child with bacille Calmette-Guérin and Salmonella enteritidis disseminated infection," *The Journal of clinical investigation*, vol. 102, no. 12, pp. 2035–2040, Dec. 1998, doi: 10.1172/JCI4950.
- [21] T. G, P. S, and K. RA, "The IL-12 family of heterodimeric cytokines: new players in the regulation of T cell responses," *Immunity*, vol. 19, no.
- [22] B.-M. I *et al.*, "A 1,100-year-old founder effect mutation in IL12B gene is responsible for Mendelian susceptibility to mycobacterial disease in Tunisian patients.," *Immunogenetics*, vol. 66, no. 1, pp. 67–71, Oct. 2013, doi: 10.1007/S00251-013-0739-0.

[23] F.-S. O *et al.*, “Inborn errors of IL-12/23- and IFN-gamma-mediated immunity: molecular, cellular, and clinical features,” *Seminars in immunology*, vol. 18, no. 6, pp. 347–361, 2006, doi: 10.1016/J.SMIM.2006.07.010.

[24] M. GA *et al.*, “Interleukin 12B (IL12B) genetic variation and pulmonary tuberculosis: a study of cohorts from The Gambia, Guinea-Bissau, United States and Argentina,” *PloS one*, vol. 6, no. 2, 2011, doi: 10.1371/JOURNAL.PONE.0016656.

[25] C. T *et al.*, “Association of single nucleotide polymorphisms in interleukin 12 (IL-12A and -B) with asthma in a Chinese population,” *Human immunology*, vol. 72, no. 7, pp. 603–606, Jul. 2011, doi: 10.1016/J.HUMIMM.2011.03.018.

[26] W. M, A. J, F.-K. T, B. C, B. M, and A. E, “Asthma families show transmission disequilibrium of gene variants in the vitamin D metabolism and signalling pathway,” *Respiratory research*, vol. 7, no. 1, Apr. 2006, doi: 10.1186/1465-9921-7-60.

[27] C. Fieschi *et al.*, “A novel form of complete IL-12/IL-23 receptor β 1 deficiency with cell surface-expressed nonfunctional receptors,” *Blood*, vol. 104, no. 7, pp. 2095–2101, Oct. 2004, doi: 10.1182/BLOOD-2004-02-0584.

[28] F. C *et al.*, “Low penetrance, broad resistance, and favorable outcome of interleukin 12 receptor beta1 deficiency: medical and immunological implications,” *The Journal of experimental medicine*, vol. 197, no. 4, pp. 527–535, Feb. 2003, doi: 10.1084/JEM.20021769.

[29] R.-A. N *et al.*, “Molecular analysis for patients with IL-12 receptor β 1 deficiency,” *Clinical genetics*, vol. 86, no. 2, pp. 161–166, 2014, doi: 10.1111/CGE.12253.

[30] de B. L *et al.*, “Revisiting human IL-12R β 1 deficiency: a survey of 141 patients from 30 countries,” *Medicine*, vol. 89, no. 6, pp. 381–402, Nov. 2010, doi: 10.1097/MD.0B013E3181FDD832.

[31] R. N *et al.*, “Association of IL12RB1 polymorphisms with pulmonary tuberculosis in adults in Morocco,” *The Journal of infectious diseases*, vol. 190, no. 3, pp. 580–587, Aug. 2004, doi: 10.1086/422534.

Tablo 1: Çalışmaya dahil edilen olgulara ait veriler

Hasta No	Yaş/ Cinsiyet	Klinik Form	BCG	Kültür	Ev İçi Temas
1	17/K	EP/ TB Lenfadenit	Pozitif	Negatif	Var
2	6/E	EP	Pozitif	Pozitif	Yok
3	11/E	EP/ TB Lenfadenit	Pozitif	Negatif	Var
4	15/E	EP/Abdominal TB	Pozitif	Pozitif	Yok
5	9/E	EP/ Vertebra TB	Negatif	Pozitif	Yok
6	4/K	EP/ MSS TB	Negatif	Pozitif	Var
7	14/K	EP/ TB Lenfadenit	Pozitif	Pozitif	Yok
8	16/K	EP/Abdominal TB	Negatif	Negatif	Yok
9	4AY/E	EP/ MSS TB	Negatif	Pozitif	Var
10	3/E	EP/ Miliyer TB	Pozitif	Pozitif	Yok
11	3/E	EP/ Abdominal TB	Pozitif	Negatif	Yok
12	4/K	EP	Pozitif	Negatif	Var
13	2/E	EP	Negatif	Negatif	Yok
14	1/K	EP	Pozitif	Negatif	Yok
15	14/K	EP	Pozitif	Negatif	Var
16	14/E	EP/ TB Lenfadenit	Negatif	Negatif	Var
17	12/E	EP	Pozitif	Pozitif	Yok
18	2/E	EP	Negatif	Pozitif	Var
19	2/E	EP	Pozitif	Negatif	Yok
20	5/K	EP	Negatif	Negatif	Yok
21	14/K	EP/ Abdominal TB	Negatif	Negatif	Yok
22	15/E	EP/ TB Lenfadenit	Negatif	Pozitif	Var
23	14/K	EP/ Genital TB	Pozitif	Pozitif	Yok
24	9/E	EP/ Abdominal TB	Negatif	Pozitif	Yok
25	14/K	EP/ TB Lenfadenit	Pozitif	Negatif	Yok
26	13/K	EP/abdominal Tbc	Negatif	Pozitif	Var
27	8/E	EP/ Abdominal TB	Pozitif	Pozitif	Yok
28	12/E	EP/MSS TB	Negatif	Pozitif	Var
29	8/K	EP/ TB Lenfadenit	Pozitif	Negatif	Yok
30	3/K	EP/MSS TB	Negatif	Negatif	Yok

EP:Ekstrapulmoner,

MSS: Merkezi Sinir Sistemi

Tablo 2: Çalışmamızda Araştırılan Genlerde Saptanan Polimorfizmler

HASTA NO	IFNGR1	IFNGR2	IL12B	IL12RB1
1	N	rs9808753 heterozigot	N	rs436857 heterozigot rs11575934 heterozigot rs17852635 heterozigot rs375947 heterozigot rs401502 heterozigot
2	N	N	N	rs436857 heterozigot
3	N	N	N	N
4	N	rs9808753 heterozigot	rs3213096 heterozigot	rs11086087 heterozigot rs11575934 heterozigot rs17852635 heterozigot rs375947 heterozigot rs401502 heterozigot
5	rs11914 heterozigot	rs9808753 heterozigot	N	rs11575934 heterozigot rs17852635 heterozigot rs375947 heterozigot rs401502 heterozigot
6	rs11914 homozigot	N	rs3212227 heterozigot rs34324765 heterozigot	N
7	N	rs11910627 heterozigot rs1783129 heterozigot	rs1368439 homozigot rs3212227 heterozigot	rs375947 heterozigot rs1368439 heterozigot
8	N	rs11910627 heterozigot	N	rs11086087 heterozigot rs11575934 heterozigot
9	rs7749390 heterozigot rs1887415 heterozigot	rs9808753 heterozigot rs1190627 heterozigot	N	rs11575926 heterozigot rs11575934 heterozigot rs17852635 heterozigot rs375947 heterozigot rs401502 heterozigot
10	N	N	rs3212227 homozigot rs1368439 heterozigot	rs17885102 heterozigot rs368721970 heterozigot
11	rs7749390 heterozigot	N	rs3212227 homozigot rs1368439 homozigot	rs436857 heterozigot rs11575926 heterozigot rs17852635 heterozigot rs375947 heterozigot rs401502 heterozigot

12	N	N	rs1368439 homozigot rs34324765 heterozigot rs3212227 heterozigot	rs141968777 heterozigot
13	N	N	rs1368439 homozigot rs3212227 heterozigot	N
14	rs7749390hetero- zigot	N	rs3213096 heterozigot	N
15	N	N	rs1368439 homozigot rs34324765 heterozigot rs3212227 heterozigot	N
16	rs41288981hetero- zigot	N	rs1368439 heterozigot rs34324765 heterozigot	N
17	N	N	rs1368439 homozigot rs34324765 heterozigot	rs141968777 heterozigot
18	N	N	rs34324765 heterozigot	N
19	rs11914heterozigot	N	rs3212227 heterozigot rs1368439 homozigot	rs368721970 heterozigot
20	N	N	rs1368439 heterozigot	rs11575926 heterozigot rs17852635 heterozigot rs375947 heterozigot rs401502 heterozigot rs368721970 heterozigot
21	N	N	rs3212227 heterozigot rs34324765 heterozigot	rs11086087 heterozigot rs11575934 heterozigot rs17852635 heterozigot rs375947 heterozigot rs401502 heterozigot
22	rs7749390 heterozi- got	N	rs3212227 heterozigot rs1368439 homozigot	rs436857 heterozigot rs11575926 homozigot rs11575934 homozigot rs17852635 homozigot rs375947 homozigot rs401502 homozigot
23	N	N	N	rs375947 heterozigot rs401502 hete- rozigot
24	rs11914 heterozigot	N	rs3212227 heterozigot rs1368439 homozigot	N
25	N	N	rs3212227 heterozigot rs34324765 heterozigot	rs11575926 homozigot rs11575934 homozigot rs17852635 homozigot rs436857 heterozigot
26	N	N	N	rs375947 heterozigot rs401502 hete- rozigot
27	N	N	N	rs11575926 heterozigot rs11575934 homozigot rs375947 homozigot rs401502 homozigot
28	N	N	N	rs11575934 homozigot
29	N	N	N	N
30	N	N	N	rs 436857 heterozigot

Tablo 3: IFNGR1 Geninde Saptanan Polimorfizmler

Hasta No	Yaş/ Cinsiyet	Klinik Form	IFNGR1 Geninde Saptanan Polimorfizmler
1	17/K	EP/ TB Lenfadenit	N
2	6/E	EP	N
3	11/E	EP/ TB Lenfadenit	N
4	15/E	EP/ Abdominal TB	N
5	9/E	EP/ Vertebra TB	rs11914 heterozigot
6	4/K	EP/ MSS TB	rs11914 homozigot
7	14/K	EP/ TB Lenfadenit	N
8	16/K	EP/ Abdominal TB	N
9	4 ay/E	EP/ MSS TB	rs 7749390 heterozigot rs1887415 heterozigot
10	3/E	EP/ Miliyer TB	N
11	3/E	EP/ Abdominal TB	rs7749390 heterozigot
12	14/K	EP	N
13	2/E	EP	N
14	1/K	EP	rs 7749390 heterozigot
15	9/K	EP	N
16	14/E	EP/ TB Lenfadenit	rs41288981 heterozigot
17	12/E	EP	N
18	2/E	EP	N
19	2/E	EP	rs11914 heterozigot
20	5/K	EP	N
21	14/K	EP/ Abdominal TB	N
22	15/E	EP/ TB Lenfadenit	rs7749390 heterozigot
23	14/K	EP/ Genital TB	N
24	9/E	EP/ Abdominal TB	rs11914 heterozigot
25	14/K	EP/ TB Lenfadenit	N
26	13/K	EP/ Abdominal TB	N
27	8/E	EP/ Abdominal TB	N
28	12/E	EP/ MSS TB	N
29	8/K	EP/ TB Lenfadenit	N
30	3/K	EP/ MSS TB	N

Tablo 4: IFNGR2 Geninde Saptanan Polimorfizmler

Hasta No	Yaş/ Cinsiyet	Klinik Form	IFNGR2 Geninde Saptanan Polimorfizmler
1	17/K	EP/ TB Lenfadenit	rs9808753 heterozigot
2	6/E	EP	N
3	11/E	EP/ TB Lenfadenit	N
4	15/E	EP/ Abdominal TB	rs9808753 heterozigot
5	9/E	EP/ Vertebra TB	rs9808753 heterozigot
6	4/K	EP/ MSS TB	N
7	14/K	EP/ TB Lenfadenit	rs11910627 heterozigot
8	16/K	EP/ Abdominal TB	rs11910627 heterozigot
9	4 ay/E	EP/ MSS TB	rs9808753 heterozigot rs1190627 heterozigot
10	3/E	EP/ Miliyer TB	N
11	3/E	EP/ Abdominal TB	N
12	14/K	EP	N
13	2/E	EP	N
14	1/K	EP	N
15	9/K	EP	N
16	14/E	EP/ TB Lenfadenit	N
17	12/E	EP	N
18	2/E	EP	N
19	2/E	EP	N
20	5/K	EP	N
21	14/K	EP/ Abdominal TB	N
22	15/E	EP/ TB Lenfadenit	N
23	14/K	EP/ Genital TB	N
24	9/E	EP/ Abdominal TB	N
25	14/K	EP/ TB Lenfadenit	N
26	13/K	EP/ Abdominal TB	N
27	8/E	EP/ Abdominal TB	N
28	12/E	EP/ MSS TB	N
29	8/K	EP/ TB Lenfadenit	N
30	3/K	EP/ MSS TB	N

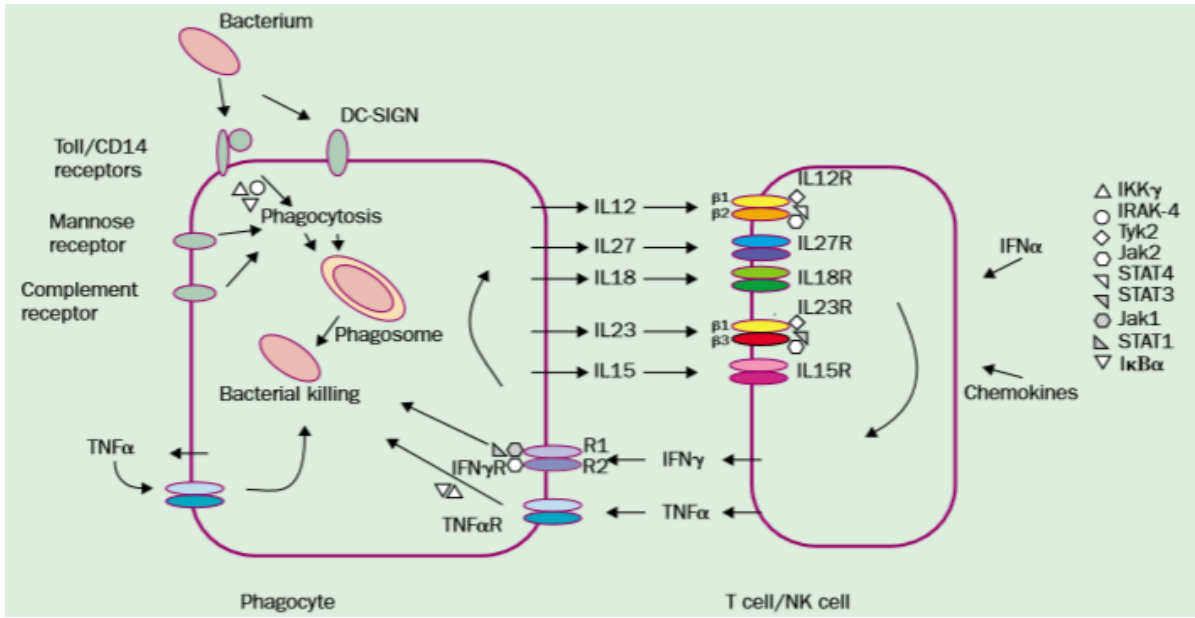
Tablo 5: 12B Geninde Saptanan Polimorfizmler

Hasta No	Yaş/ Cinsiyet	Klinik Form	II12B Geninde Saptanan Polimorfizmler
1	17/K	EP/ TB Lenfadenit	N
2	6/E	EP	N
3	11/E	EP/ TB Lenfadenit	N
4	15/E	EP/ Abdominal TB	rs3213096 heterozigot
5	9/E	EP/ Vertebra TB	N
6	4/K	EP/ MSS TB	rs3212227 heterozigot rs34324765 heterozigot
7	14/K	EP/ TB Lenfadenit	rs1368439homozigot rs3212227 heterozigot
8	16/K	EP/ Abdominal TB	N
9	4 ay/E	EP/ MSS TB	N
10	3/E	EP/ Miliyer TB	rs3212227homozigot rs1368439 heterozigot
11	3/E	EP/ Abdominal TB	rs3212227homozigot rs1368439homozigot
12	14/K	EP	rs1368439homozigot rs34324765 heterozigot rs3212227 heterozigot
13	2/E	EP	rs1368439homozigot rs3212227 heterozigot
14	1/K	EP	rs3213096 heterozigot
15	9/K	EP	rs1368439homozigot rs34324765 heterozigot rs3212227 heterozigot
16	14/E	EP/ TB Lenfadenit	rs1368439 heterozigot rs34324765 heterozigot
17	12/E	EP	rs1368439homozigot rs34324765 heterozigot
18	2/E	EP	rs34324765 heterozigot
19	2/E	EP	rs3212227 heterozigot rs1368439homozigot
20	5/K	EP	rs1368439 heterozigot
21	14/K	EP/ Abdominal TB	rs3212227 heterozigot rs34324765 heterozigot
22	15/E	EP/ TB Lenfadenit	rs3212227 heterozigot rs1368439homozigot
23	14/K	EP/ Genital TB	N
24	9/E	EP/ Abdominal TB	rs3212227 heterozigot rs1368439homozigot
25	14/K	EP/ TB Lenfadenit	rs3212227 heterozigot rs34324765 heterozigot
26	13/K	EP/ Abdominal TB	N
27	8/E	EP/ Abdominal TB	N
28	12/E	EP/ MSS TB	N
29	8/K	EP/ TB Lenfadenit	N
30	3/K	EP/ MSS TB	N

Tablo 6: IL12RB1 Geninde Saptanan Polimorfizmler

Hasta No	Yaş/ Cinsiyet	Klinik form	IL12RB1 Geninde Saptanan Polimorfizmler
1	17/K	EP/ TB Lenfadenit	rs436857 heterozigot rs11575934 heterozigot rs17852635 heterozigot rs375947 heterozigot rs401502 heterozigot
2	6/E	EP	rs436857 heterozigot
3	11/E	EP/ TB Lenfadenit	N
4	15/E	EP/ Abdominal TB	rs11086087 heterozigot rs11575934 heterozigot rs17852635 heterozigot rs375947 heterozigot rs401502 heterozigot
5	9/E	EP/ Vertebra TB	rs11575934 heterozigot rs17852635 heterozigot rs375947 heterozigot rs401502 heterozigot
6	4/K	EP/ MSS TB	N
7	14/K	EP/ TB Lenfadenit	rs375947 heterozigot
8	16/K	EP/ Abdominal TB	rs11086087 heterozigot rs11575934 heterozigot
9	4 ay/E	EP/ MSS TB	rs11575926 heterozigot rs11575934 heterozigot rs17852635 heterozigot rs375947 heterozigot rs401502 heterozigot
10	3/E	EP/ Miliyer TB	rs17885102 heterozigot rs368721970 heterozigot
11	3/E	EP/ Abdominal TB	rs436857 heterozigot rs11575926 heterozigot rs17852635 heterozigot rs375947 heterozigot rs401502 heterozigot
12	14/K	EP	rs141968777 heterozigot
13	2/E	EP	N
14	1/K	EP	N
15	9/K	EP	N

16	14/E	EP/ TB Lenfadenit	N
17	12/E	EP	rs141968777 heterozigot
18	2/E	EP	N
19	2/E	EP	rs368721970 heterozigot
20	5/K	EP	rs11575926 heterozigot rs17852635 heterozigot rs375947 heterozigot rs401502 heterozigot rs368721970 heterozigot
21	14/K	EP/ Abdominal TB	rs11086087 heterozigot rs11575934 heterozigot rs17852635 heterozigot rs375947 heterozigot rs401502 heterozigot rs436857 heterozigot
22	15/E	EP/ TB Lenfadenit	rs11575926 homozigot rs11575934 homozigot rs17852635 homozigot rs375947 homozigot rs401502 homozigot rs375947 heterozigot
23	14/K	EP/ Genital TB	rs401502 heterozigot
24	9/E	EP/ Abdominal TB	N
25	14/K	EP/ TB Lenfadenit	rs11575926 homozigot rs11575934 homozigot rs17852635 homozigot rs436857 heterozigot rs375947 heterozigot
26	13/K	EP/ Abdominal TB	rs401502 heterozigot
27	8/E	EP/ Abdominal TB	rs11575926 heterozigot rs11575934 homozigot rs375947 homozigot rs401502 homozigot
28	12/E	EP/ MSS TB	rs11575934 homozigot
29	8/K	EP/ TB Lenfadenit	N
30	3/K	EP/ MSS TB	rs 436857 heterozigot



Şekil 1: Tip 1 Sitokin Yolağı

Hypersexuality Complication of Dopamine Agonists: Pramipexole or Ropinirole? Dopamin Agonistlerinin Hiperseksüalite Komplikasyonu; Pramipeksol Mü? Ropinirol Mü?

Abstract

Antiparkinsonian drugs especially dopamine agonists have many side effects. Dopamine agonists have been linked with compulsive inappropriate behaviours such as gambling, compulsive shopping, hobbyism, other repetitive or purposeless behaviours such as punding, compulsive eating and hypersexuality. However pathological hypersexuality has rarely surfaced in routine Parkinson's disease practice. We present clinical findings of a seventy-three year old male Parkinson's disease patient with diagnosis of hypersexuality as a side effect of pramipexole. After pramipexole was withdrawn, dopamine agonist was changed to ropinirole and full remission was observed. Prevalence of psychiatric disorders in patients suffering from Parkinson's disease varies from 12 to 90%. Hypersexuality is a common impulse control disorder seen in Parkinson's disease and noted in these patients taking a variety of dopaminergic agents; including levodopa, dopamine agonists or MAO inhibitors. In our patient, pramipexole caused hypersexuality unexpectedly. Since this case constitutes interesting findings in two different points, one is hypersexuality with pramipexole, the other is no hypersexuality with use of ropinirole after pramipexole withdrawal, it is chosen to be presented here.

Keywords: Parkinson's disease, pramipexole, ropinirole, hypersexuality, impuls control disorder

Özet

Antiparkinson ilaçları, özellikle dopamin agonistleri birçok yan etkiye sahiptir. Dopamin agonistleri kompulsif uygunsuz davranışlar ile ilişkilendirilir. Bunlar; kumar bağımlılığı, kompulsif alışveriş, hobiler, punding, kompulsif yeme, hiperseksüalite gibi diğer tekrarlayıcı davranışlardır. Bununla birlikte patolojik hiperseksüalite, rutin Parkinson hastalığı pratiğinde nadiren ortaya çıkmıştır. Burada 73 yaşında Parkinson Hastalığı olan ve Pamipeksol yan etkisi olarak hiperseksüalite geliştiren hastamızı sunuyoruz. Pramipeksol kesildikten sonra, tedavisi ropinirol ile değiştirilen hastada tam düzelme gözlenmiştir. Parkinson hastalarında psikiyatrik bozukluk görülme prevalansı %12-90 arasında değişmektedir. Hiperseksüalite, Parkinson hastalığında görülen yaygın bir dürtü kontrol bozukluğudur ve Levodopa, dopamin agonisti veya MAO inhibitörü gibi dopaminerjik ilaç alan hastalarda görülür. Hastamızda pramipeksol beklenmedik şekilde hiperseksüaliteye neden olmuştur. Bu olgu; biri pramipeksol ile oluşan hiperseksüalite, diğeri pramipeksol kesildikten sonra ropinirol kullanımıyla düzelen bulgular olmak üzere iki farklı noktada ilginç bulgular oluşturduğundan, burada sunulmak üzere seçilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Parkinson Hastalığı, pramipeksol, ropinirol, hiperseksüalite, dürtü kontrol bozukluğu

Received/Geliş: 17.06.2021

Accepted/Kabul: 23.08.2021

Publication Date:01.09.2021

Yaprak Secil
(Corresponding Author)

Izmir Kâtip Celebi University,
Ataturk Training and Research Hospital,
Neurology Department
ysecil@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-8283-9680>

Sehnaz Arici

Izmir Kâtip Celebi University,
Ataturk Training and Research Hospital,
Neurology Department
sarici35@hotmail.com

<https://orcid.org/0000-0001-5079-2681>

Yesim Beckmann

Izmir Kâtip Celebi University,
Ataturk Training and Research Hospital,
Neurology Department
ybeckmann@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0001-5158-8834>

Gaye Eryasar

Ordu Statement Hospital
dr.gaye.eryasar@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0001-5699-5666>

Ayşe İrem Tenekecioglu

Balıkesir Ataturk City Hospital
ayseirem82@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-1166-8204>

DOI: 10.52818/cjmrtu.2021.8
Current Journal of Medical Research.
Vol 1 Issue 2 (2021), 32-36

INTRODUCTION

Compulsive and addictive behaviours of patients with Parkinson's disease (PD) are now well known. The first hypersexuality case series were reported by Uitti et al. in 1989 with antiparkinsonian treatment (1). Other studies had reported many kinds of compulsive and addictive behaviours such as mania, pathological gambling, binge eating, zoophilia, transvestic fetishism, and obsessive-compulsive disorders (2).

In PD treatment, antiparkinsonian drugs have many side effects on patients, especially dopamine agonists. Dopamine agonists have been linked with compulsive inappropriate behaviours such as gambling, compulsive shopping, hobbyism, other repetitive or purposeless behaviours such as punding, compulsive eating and hypersexuality. The compulsive behaviours appear to be most common in men with young-onset PD (3). However pathological hypersexuality has rarely surfaced in routine PD practice (4).

Pathological hypersexuality has been defined as "the need for sexual behaviours that consume so much money, time, concentration and energy which results in the patient getting out of control. Unwanted paraphiliac thoughts prevent concentration on other life demands, are the source of anxiety and orgasm does not produce satiety in the way it typically does for age-mates" (5).

Pramipexole, like other dopamine agonists used for treating PD, might induce psychotic symptoms due to central dopaminergic stimulation. A published meta-analysis demonstrated that, relative to placebo, pramipexole increased the risk of hallucinations (6).

This report focuses on the hypersexuality of a 73-year-old male patient developed after the use of pramipexole for treatment of his PD.

CASE REPORT

The seventy-three-year-old male patient's first complaint was a tremor on his right hand. Eight months after his first doctor visit, he was referred to our hospital's Neurology department-Movement disorders outpatient clinic with a possible PD diagnosis. He was examined and diagnosed with PD in our outpatient clinic. In his neurological examination, there was an absence of associated movements with severe resting tremors on the right side.

Palmomental reflexes were bilaterally positive. Moderate bradykinesia was observed during examination. The patient was on antiparkinsonian treatment at the time of examination. On his cranial MRI, tiny hyperintensity changes on T2 weighted images in bilateral frontoparietal sub-cortical and left peritrigonal deep white matter were observed. His laboratory tests, including liver, kidney, thyroid function tests, electrolytes, blood glucose level and haematological parameters were all normal except vitamin B12 level (which was lower than normal values). He got vitamin B12 replacement parenterally. He was getting Levodopa + Carbidopa + Entacapone (100/25/200 mg) preparation four times a day, acetylsalicylic acid 150 mg once a day, and anti-hypertensive therapy.

The tremor was very disabling for the patient. Dopamine agonist has been decided to begin under close control. He had no psychiatric history or any drug complications up to now. He had no cardiopulmonary disease except hypertension. Pramipexole was started at 0.75 mg /day initially and in two weeks raised to 1.5 mg/day (in divided doses three times a day). After one month's period from pramipexole onset, he began to suffer from increased sexual activity. The patient started to bring up his extreme sexual desire. He mentioned that he requested his wife to have sexual intercourse several times a day. He also made rude and sexually explicit jokes to his granddaughters. He also tried to stroll

in the house naked when lights were on and curtains were open. Moreover, he also started to masturbate, an activity he had never done for many years under unacceptable circumstances such as when lights were on and curtains were open.

After these hypersexuality problems had started, his daughter took him to be checked in our patient clinic again. He was examined physically and neurologically. There was no objective change in neurological examination, tremor was less than before, even no bradykinesia was observed. Physical examination was also normal. Pramipexole was withdrawn and replaced with ropinirole (8 mg/day).

Once pramipexole was withdrawn and replaced with ropinirole, complete remission about the increased sexual activity was observed and the patient returned to his normal sexual behaviour. No hypersexuality was observed during the use of ropinirole. In neurological examination, no difference was determined between the two preparations (pramipexole and ropinirole).

DISCUSSION

Pramipexole is a non-ergot synthetic aminobenzothiazol derivative. It is a nearly pure dopamine agonist (DA) with high selectivity for the D2-like family dopamine receptor class including D2, D3, D4 receptors. Pramipexole has a five to seven times greater affinity for the D3 receptor subtype with lower affinities for the D2 and D4 receptor subtypes (7). Impulse control disorders (ICD) by pramipexole use have been reported, and this effect is generally associated with selective D3 stimulation (8). Other frequently used dopamine agonist ropinirole has the highest affinity for D2, and then for D3 and D4 receptors (8).

The prevalence of psychiatric disorders in patients with Parkinson's disease varies from 12 to 90 %. The most common disorder in the natural evolution of Parkinson's disease is depression. Episodes of psychosis and hypomania are related to treatment with levodopa (LD) and dopaminergic agents (9).

Addictive disorders may occur in PD, either typical substance-related addictions that are known as dopamine dysregulation syndrome (DDS) or behavioural addictive syndromes usually presenting as ICDs that include pathological gambling, hypersexuality, compulsive eating and buying (10). DDS is characterized by the use of dopaminergic drugs in doses larger than those required to treat motor symptoms. The risk factors for addictions in PD include male sex, younger age or younger age of onset, history of substance use or bipolar disorder and personality profile characterized by impulsiveness (11). The ICD mechanism is not clearly explained. Dopamine agonists, occasionally MAO B inhibitors, in less frequency levodopa, can cause ICD (12). Garcia-Ruiz et al revealed that related to dopaminergic treatment the creativity of the patients was improved. Improved creativity is considered as a beneficial effect on the contrary to ICD. Since there is a relationship between ICD and improved creativity, it is inclined that medication-related improved creativity is associated with dopaminergic treatment. Pramipexole and ropinirole were found more related to creativity when compared to rotigotine (13). Hypersexuality is not only characterized by an increase of libido but also exhibitionism, excessive use of sex phone-in lines, prostitution services and sex shops (11). Administration of a dopamine agonist, especially if combined with L-Dopa, may induce these behavioural disorders, probably through the excessive stimulation of the D2 receptor and particularly of the D3 subclass (4).

Dopamine has an important role in the activity of medial preoptic anterior (MPOA) hypothalamic nuclei and stimulation of projections to the nucleus accumbens, both associated with sexual function so that dopaminergic therapy may affect sexual behaviour through the direct stimulation of the D2 receptor in the medial preoptic area. Furthermore, by inhibiting prolactin secretion and increasing the plasmatic level of oxytocin, which produces erectogenic effects in the lumbosacral spinal cord, dopaminergic stimulation may lead to the resumption of sexual activity and hypersexuality in some patients.

The risk of aberrant sexual behaviour, such as hypersexuality and other forms of obsessive sexual deviation, is probably underestimated in PD patients being treated with high doses of L-Dopa or dopaminergic agonists (14). The pulsatile dopaminergic medication causes sensitization of the limbic ventral striatum and the motor dorsal striatum. This sensitization may lead to an alter from apathy to ICD. Jimenez-Urbieta et al proposed that levodopa-related dyskinesias and ICD could be included under the title of maladaptation to dopaminergic therapy (15). Fronto-striatal and cingulo-frontal dysfunction may show disability in metacognitive-executive capacities and causes compulsive recurrence of behaviour. In this regard, ICD could be somewhat described as a response-inhibition disorder (12). In PD patients, polymorphisms in dopaminergic genes have been found associated with ICD (12). Either greater discharge of dopamine or enhanced dopaminergic receptor stimulation can be the cause of ICD in Parkinson's patients (15).

In our patient, pramipexole caused hypersexuality unexpectedly. This case constitutes interesting findings in two ways; 1.5 mg/day pramipexole caused hypersexuality while no hypersexuality had occurred with the use of ropinirole after pramipexole withdrawal. Pramipexole is generally not the first-choice therapy for Parkinson patients older than 70 years. Because tremor was the most disabling and prominent feature, pramipexole was chosen for treatment. Our patient improved with pramipexole, however, the hypersexuality side effect had occurred. ICD has been thought to be associated with D3 stimulation (8). D2, D3, D4 dopaminergic receptors are stimulated by both pramipexole and ropinirole, but pramipexole's affinity on dopamine receptor D3 is higher than D2, D4 (16). That's why we switched treatment from pramipexole to ropinirole. Pathological hypersexuality may not be recorded for a variety of reasons: lack of awareness of the condition or shyness of patient, reluctance of patients or physicians. Recognition of abnormal sexual behaviour in PD is very important because it is harmful to the patient and their partners. Furthermore, it is a treatable condition (4).

REFERENCES:

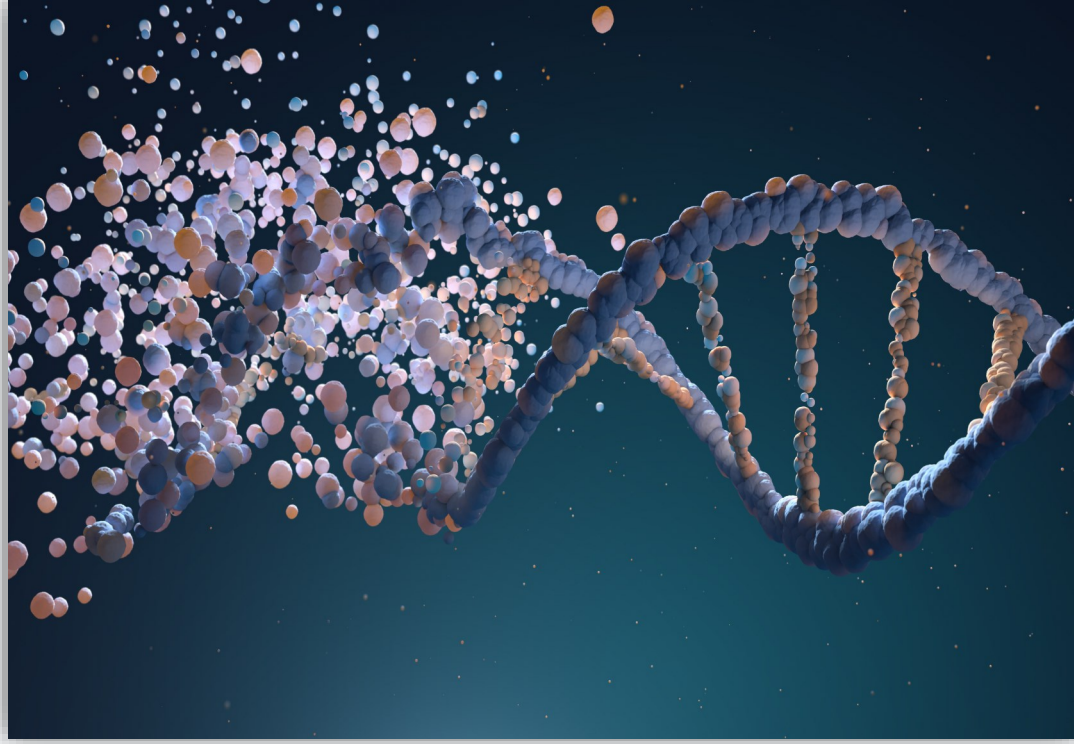
- 1-Uitti RJ, Tanner CM, Rajput AH, et al. Hypersexuality with antiparkinsonian therapy. *Clin Neuropharmacol.* 1989;12:375-383.
- 2-Driver-Dunkley E, Noble B. Gambling and increased sexual desire with dopaminergic medications in restless leg syndrome. *Clin Neuropharmacol* 2007;30:249-255.
- 3-Nirenberg MJ, Waters C. Compulsive eating and weight gain related to dopamine agonist use. *Mov Disord.* 2006;21:524-529.
- 4-Klos KJ, Bower JH, Josephs KA, et al. Pathological hypersexuality predominantly linked to adjuvant dopamine agonist therapy in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Parkinsonism Relat Disord* 2005;11:381-6.
- 5-Kaplan HI, Saddock BJ, Grebb JA. *Synopsis of Psychiatry.* 7th ed. Baltimore MD:Williams&Wilkins:1994.
- 6-Etminan M, Gill S, Samii A. Comparison of the risk of adverse events with pramipexole and ropinirole in patients with Parkinson's disease: A meta analysis. *Drugs Saf.* 2003;26:439-444.
- 7 -Ling ZD, Robie HC. Both the antioxidant and D3 agonist actions of pramipexole mediate its neuroprotective actions in mesencephalic cultures. *J Pharmacol Exp Ther.* 1999;289:202-210.
- 8- Borovac JA. Side effects of a dopamine agonist therapy for Parkinson's disease: a mini-review of clinical pharmacology. *Yale J Biol Med.* 2016 Mar 24;89(1):37-47
- 9- Fernandez F, Gonzales T. Pathological gambling and hypersexuality due to dopaminergic treatment in Parkinson's disease. *Actas Esp Psiquiatr* 2009;37(2):118-122.
- 10-Dodd M, Klos KJ. Pathological gambling caused by drugs used to treat Parkinson's disease. *Arch Neurol* 2005;62:1-5.
- 11-Ceravolo R, Frosini D. Spectrum of addictions in Parkinson's disease: from dopamine dysregulation syndrome to impulse control disorders. *J Neurol* 2010;257(2):276-283.
- 12-Garcia Ruiz PJ. Impulse Control Disorders and Dopamine-Related Creativity: Pathogenesis and Mechanism, Short Review, and Hypothesis. *Front Neurol.* 2018 Dec 6;9:1041.

13-Garcia-Ruiz PJ, Martinez Castrillo JC, Desojo LV. Creativity related to dopaminergic treatment: A multicenter study. *Parkinsonism Relat Disord*. 2019 Jun;63:169-173.

14- Meco G, Rubino A, Caravona N, Valente M. Sexual dysfunction in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2008 Aug;14(6):451-6.

15-Jiménez-Urbieta H, Gago B, de la Riva P, et al Dyskinesias and impulse control disorders in Parkinson's disease: From pathogenesis to potential therapeutic approaches. *Neurosci Biobehav Rev*. 2015 Sep;56:294-314.

16- Rewane A, Nagalli S. Ropirinole. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan.



Current Journal Of Medical Research

GET IN TOUCH

Adress: Izmir Kâtip Celebi University
Faculty of Medicine Balatcik Mah, Ha-
vaalani Sosesi No:33/2, 35620 Ataturk
Osب/Çigli
Izmir / TURKEY

Phone:

+90 232 329 35 35

cjmedicalresearch@gmail.com

