



**T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ÇOCUK ONKOLOJİ HASTALARINDA KONJENİTAL ANOMALİLERİN
SIKLIĞININ ARAŞTIRILMASI**

Dr. Cansu TURAN

UZMANLIK TEZİ

BURSA-2017



**T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ÇOCUK ONKOLOJİ HASTALARINDA KONJENİTAL ANOMALİLERİN
SIKLIĞININ ARAŞTIRILMASI**

Dr. Cansu TURAN

UZMANLIK TEZİ

Danışman:Prof. Dr. Betül Berrin SEVİNİR

BURSA-201

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	ii
SUMMARY.....	iv
GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
1. Konjenital Anomaliler.....	2
1.A. Tanım.....	2
1.B. Konjenital Anomalilerin Sınıflandırması.....	3
1.C. Konjenital Anomalilerin Etyolojisi.....	4
1.D. Konjenital Anomalilerin Tedavisi.....	8
2. Konjenital Anomaliler ve Maligniteler.....	8
GEREÇ ve YÖNTEM.....	10
BULGULAR.....	13
TARTIŞMA ve SONUÇ.....	31
KAYNAKLAR.....	41
KISALTMALAR.....	45
TEŞEKKÜR.....	46
ÖZGEÇMİŞ.....	47

ÖZET

Çocukluk çağı kanserlerinin birçoğunun etyolojisi net açıklanamamıştır. Son çalışmalar, anomalilerin genetik ve çevresel faktörlerin de etkisi ile kanser gelişiminde rol alabileceğini göstermiştir. Bu çalışmanın amacı, maligniteler ve konjenital anomaliler arasındaki ilişkinin araştırılması ve çeşitli kanserlere en sık eşlik eden anomalilerin belirlenmesidir.

Çalışmamızda Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Onkoloji Bilim Dalı'nda takipli, solid tümör veya lenfoması olan 506 hasta incelenmiştir. Hastalardaki malignite dağılımına bakıldığında 135 (%27) hasta sayısı ile lenfomalar birinci sıradadır. Bunu 65 (%13) hasta ile santral sinir sistemi tümörleri ve 63 (%12) hasta ile germ hücreli tümörler takip etmektedir.

Hastaların %33.5'inde (n=170) anomali olduğu görülmüştür. Bu 170 hastada, 241 farklı anomali tanımlanmıştır. Bu anomalilerin %30.7'sinin göz, kulak, yüz, boyun anomalileri, %18.25'inin kardiyovasküler sistem anomalileri, %10.78'inin ürogenital sistem anomalileri, %9.12'sinin SSS anomalileri, %7.05'inin kas iskelet sistemi anomalileri, %6.27'sinin sindirim sistemi anomalileri, %2.48'inin solunum sistemi anomalileri, %15.35'inin ise diğer anomaliler grubunun anomalileri olduğu görülmüştür.

Hastaların demografik özelliklerine bakıldığında; hastaların %44.6'sı (n=226) kız, %55.4'ü (n=280) erkektir. Hastaların ortalama yaşı 7.34 ± 5.46 yıldır. Doğumdaki ortalama anne yaşı 26.83 ± 5.17 , ortalama baba yaşı ise 30.02 ± 5.41 'tir. Soygeçmişlerine bakıldığında %20.4'ünde (n=103) annede düşük veya ölü doğum öyküsü olduğu, %28.1'inde (n=142) akrabalarında kanser öyküsü olduğu ve %14.2'sinin (n=72) anne ve babası arasında akrabalık olduğu görülmüştür. Anomalisi olan hastaların %25'inin doğumdaki baba yaşının 35 yaş ve üzeri olduğu görülmüştür (p:0.004).

Malignitelerde anomali görülme sıklığı incelendiğinde; SSS tümörü olan hastalarda anomali görülme sıklığı %61.5 (n=40) olarak saptanmıştır (p<0.001). Böbrek tümürlü hastaların %32.7'sinde, sarkomlu hastaların %32.2'sinde, nöroblastomlu hastaların %31.6'sında ve lenfomalı hastaların %27.4'ünde anomali

olduğu görülmüştür. SSS tümörü olan hastaların %32.3'ünde (n=21) göz, kulak, yüz, boyun anomalisi saptanmış ve diğer malignite gruplarına göre istatistiki olarak anlamlı oranda sık bulunmuştur ($p<0.001$).

SSS anomalisi olan hastaların %36.3'ünde SSS tümörü mevcuttur ve bu gruptaki en sık görülen malignite grubudur. Göz, kulak, yüz, boyun anomalisi olan 58 hastanın %28.3'ünde (n=21) de SSS tümörü olduğu görülmüştür.

Ekokardiyografisi olan hastaların %20.5'sinde (n=44) kardiyak anomali tespit edilmiştir. Malignite grupları arasında kardiyovasküler sistem anomalisi görölme sıklığı açısından fark görülmemiştir. Germ hücreli tümörü olan hastaların ekokardiyografisi olanlar içerisinde %35.7'sinde, böbrek tümörü olanların %31'inde, yumuşak doku sarkomu olanların %26.7'sinde kardiyovasküler anomali saptanmıştır.

Sonuç olarak; anomaliler ve maligniteler arasında bir ilişki olduğu açıktır. Kanser gelişiminde ve özellikle embriyolojik gelişim evreleri sırasında gelişen konjenital anomalilerde rol alan genlerle ilgili yapılacak olan ileri çalışmalar değerli bilgiler sağlayabilir. Bu alanda yapılacak çok daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Çocukluk çağı solid tümörleri ve lenfomaları, konjenital anomaliler.

SUMMARY

THE INSIDENCE OF THE CONGENITAL ANOMALIES IN PEDIATRIC ONCOLOGY PATIENTS

The etiology of a large number of childhood cancers is not clear. Recent studies have shown that anomalies may play a role in the development of cancer by the effects of genetic and environmental factors. The aim of this study was to investigate the relationship between malignancies and congenital anomalies and to identify the most common anomalies associated with various cancers.

In our study, 506 patients with solid tumors or lymphoma who were followed up at Uludag University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Oncology were examined. The distribution of malignancies among the patients revealed that 135 (27%) patients had lymphoma, the leading malignancy in this category, followed by 65 (13%) patients with central nervous system (CNS) tumors and 60 (12%) with neuroblastoma.

It was found that 33.5% (n = 170) of the patients had anomalies. In these 170 patients, 241 different anomalies were identified. Distribution of these anomalies is 30.7% eye, ear, face, neck anomalies and 18.25% cardiovascular system anomalies, 10.8% urogenital system anomalies, 9.12% CNS anomalies, 7.05% musculoskeletal system anomalies, 6.27% digestive system anomalies, 2.48% respiratory system anomalies and 15.35% other anomalies.

Demographic characteristics of the patients are examined; 44.6% of the patients (n = 226) were female and 55.4% (n = 280) were male. The mean age of the patients was 7.34 ± 5.46 years. Mean maternal age at birth was 26.83 ± 5.17 , and mean father age was 30.02 ± 5.41 . When the patient's family history is examined, It was found that 20.4% (n = 103) had a history of low or stillbirth in the mother, 28.1% (n = 142) had cancer stories in their relatives and 14.2% (n = 72) had consanguineous marriage. It was observed that 25% of patients with

anomalies had a father of age 35 years and older at birth. This result was statistically significant when compared to the group without anomalies ($p:0.004$).

The frequency of anomalies in malignant groups were examined; the incidence of anomalies in patients with CNS tumors was 61.5% ($n = 40$) ($p < 0.001$). It was found that, in 32.7% of renal tumor patients, in 32.2% of patients with sarcoma, in 31.6% of neuroblastoma and in 27.4% of lymphoma patients had an anomaly. Eye, ear, face and neck anomalies were found in 32.3% ($n = 21$) of patients with CNS tumors and statistically significant frequency was found to be statistically significant compared to other malignancy groups ($p < 0.001$).

CNS tumors are present in 36.3% of patients with CNS anomalies and this group is the most common malignancy group. Of the 58 patients with eye, ear, face, and neck anomalies, 36.2% ($n = 21$) had CNS tumors.

Cardiac anomaly was detected in 20.5% ($n = 44$) who examined with echocardiography. There was no difference in the incidence of cardiovascular system anomalies between malignant groups; but the incidence of cardiovascular system anomalies in malignancy groups is significantly higher. Cardiovascular abnormalities were detected in 35.7% of patients with germ cell tumors, 31% of those with renal tumors, and 26.7% of those with soft tissue sarcomas.

Consequently; it is clear that there is an association between anomalies and malignancies. Further studies on cancer development and genes involved in congenital anomalies that occur especially during embryological developmental stages may provide valuable information regarding this subject. There is a need for much more extensive work to be done on this topic. We suppose that our study will contribute to the malignancy-anomaly relationship to be investigated later on.

Key Words: Childhood solid tumors and lymphomas, congenital anomalies.

GİRİŞ ve AMAÇ

Kanser çocukluk çağında ender görülen bir hastalık grubu olup, 15 yaş altında milyonda 110-150 çocuk kanser tanısı almaktadır. Çocukluk çağı kanserleri, tüm kanserlerin %0,5'ini oluşturmaktadır. Günümüzde tanı ve tedavi yöntemlerindeki ilerlemeler sayesinde çocuk kanserlerinde yaşam oranı %80'i geçmiştir. Amerika Birleşik Devletleri ve birçok gelişmiş ülkede çocuklarda en yaygın ikinci ölüm nedeni olan kanser, ülkemizde dördüncü sırada yer almaktadır (1).

Çocukluk çağı kanserlerinin çoğunun etyolojisi net açıklanamamıştır. Genetik geçiş özelliği erişkinlere kıyasla çok daha belirgindir. Bazı çocukluk çağı kanserleri ve majör genetik anomaliler arasındaki ilişki iyi tanımlanmıştır. Down Sendromu ve lösemiler, WAGR Sendromu (Wilms tümörü, aniridi, genitoüriner anomaliler, nöromotor gerilik) ve Wilms tümörü, Beckwith-Wiedemann Sendromu ve embriyonel tümörler en iyi bilinen örneklerdir (2-4). Son zamanlarda yapılan moleküler genetik çalışmalarla maligniteler ve sendromik olmayan minör anomaliler arasında da ilişki olduğu gösterilmiştir. Minor anomalilerin genetik ve çevresel faktörlerin de etkisi ile kanser gelişiminde rol alabileceği gösterilmiştir (2-8).

Bugüne kadar maligniteler ve eşlik eden minör veya majör anomaliler ile ilgili yapılan çalışma sayısı kısıtlıdır. Yapılmış olan çalışmaların büyük bir çoğunluğunda ise taranan hasta sayısı sınırlı kalmıştır. Farklı ülkelere ait veriler genetik farklılıklar olup olmadığı açısından kıymetli olabilir. Türkiye'de pediatrik kanserler ve konjenital anomaliler konusunda yayınlanmış pek az çalışma vardır. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Güney Marmara'da en fazla pediatrik kanser hastasına hizmet veren merkezdir.

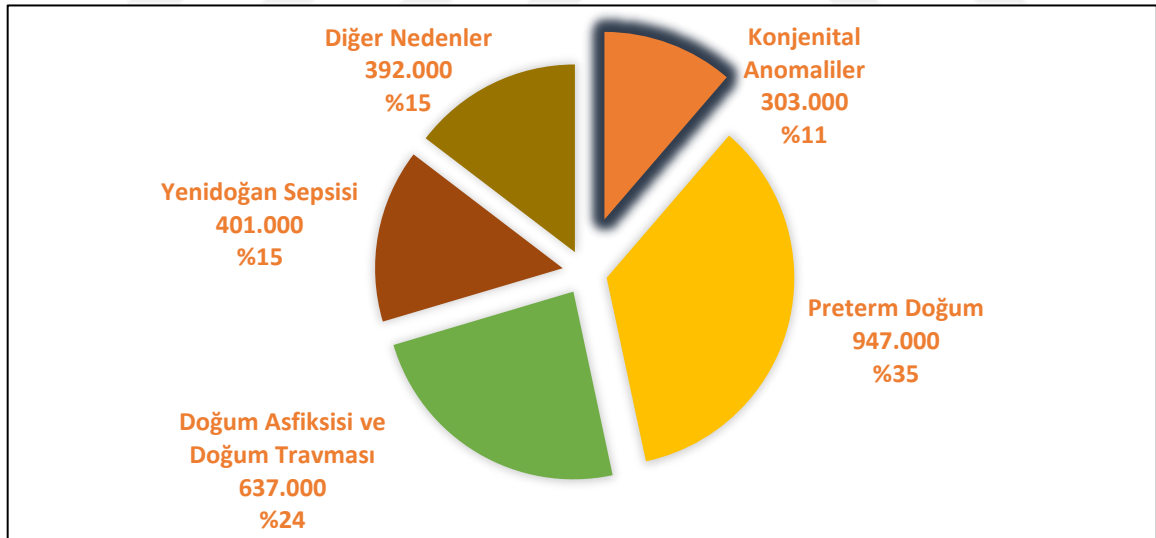
Bu çalışmanın amacı, merkezimizdeki hastalarda maligniteler ve konjenital anomaliler arasındaki ilişkinin araştırılması ve farklı çocukluk çağı kanserlerine en sık eşlik eden anomalilerin belirlenmesidir.

1.Konjenital Anomaliler

1.A. Tanım

Konjenital anomaliler, doğuştan var olan, yapısal, fonksiyonel ve biyokimyasal bozukluklardır. Çocukluk çağı ölümlerinin, kronik hastalıkların ve morbiditenin en önemli nedenlerinden birini oluşturmaktadırlar. Konjenital anomaliler, herhangi bir nedenle oluşan organ defekti veya vücut parçalarının anormal gelişmesi sonucu karşımıza çıkmaktadırlar. İntrauterin dönemde görüntüleme yöntemleri ve diğer prenatal biyokimyasal testler ile tanımlanabileceği gibi doğumdan sonra da basit fizik muayene, laboratuvar testleri ve görüntüleme yöntemleri ile kolayca tanımlanabilirler.

Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 2016 Eylül ayı verilerine göre konjenital anomaliler ve anatomik defektler, normal popülasyonda %3-4 oranında görülmektedir. Yine DSÖ'nün verilerine göre her yıl 303.000 (%11) bebek, doğumunu takip eden 4 hafta içinde konjenital anomaliler nedeni ile yaşamını yitirmektedir (9).



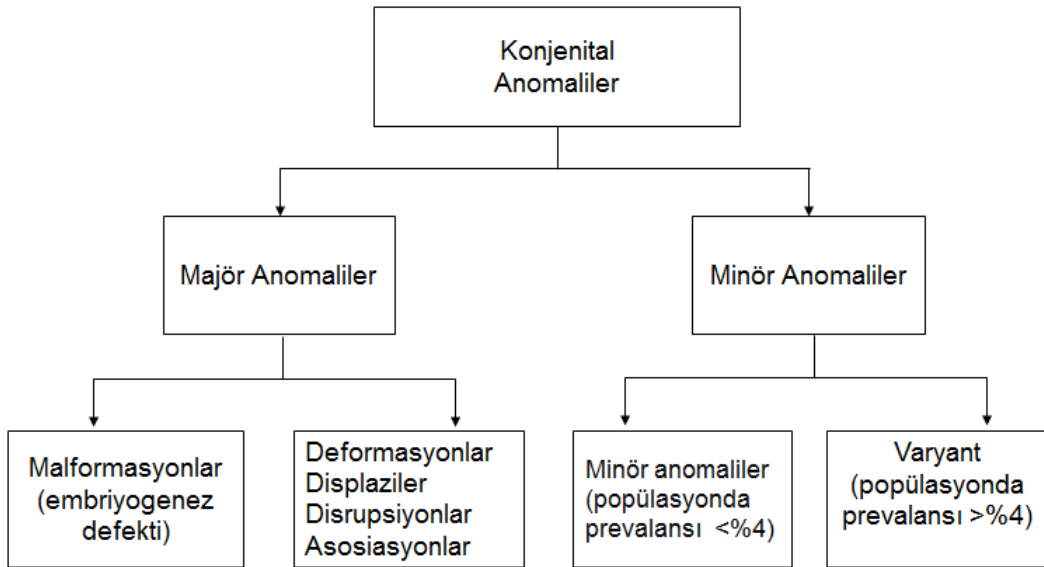
Şekil-1: DSÖ verilerine göre 2015 yılı 2.680.000 yenidoğan ölüm nedeninin dağılımı

Anomaliler genellikle spontan abortusa, ölü doğuma, perinatal ölüme veya prematüre doğumlara neden olmaktadır. Gelişim patolojisi ile uğraşanlar, perinatal ve yenidoğan dönemleri mortalite ve morbiditesinde konjenital anomalilerin önemli bir yeri olduğunu vurgulamışlardır (10,11). Horn ve arkadaşlarının (12) 310 ölü doğum olgusundan oluşan serilerinde %17,1’inde konjenital malformasyonun bu ölümlere neden olduğu saptanmıştır.

1.B. Konjenital Anomalilerin Sınıflandırması

Anomaliler intrauterin dönemde organların herhangi bir nedenle anormal gelişmesi ile oluşmaktadır. Konjenital anomaliler oluş dönemi ve etyolojik nedenlere göre sınıflandırılmıştır. Tüm anomaliler patogeneze göre iki ana gruba ayrılmaktadır. Birinci grubu minör anomaliler, prenatal ve postnatal gelişimsel defektler; ikinci grubu ise majör anomaliler oluşturur. Majör anomaliler malformasyonlar, deformasyonlar, disrupsiyonlar, displaziler ve asosiasyonlar olarak sınıflandırılmıştır (13-15).

Tablo-1: Konjenital malformasyonların etyolojik sınıflandırması



Minor anomaliler, fenotipteki sapmalar olarak tanımlanabilir. Toplumdaki sıklığına göre iki alt gruba ayrılır. Toplumdaki prevalansı %4’ün altında ise minör anomali olarak tanımlanmaktadır ve genetik defekte bağlı oldukları

düşünülmektedir. Prevalansı %4'ten fazla ise normal varyantı olarak tanımlanmıştır (13,14).

Majör anomaliler, iki alt grupta incelenmiştir. Birincisi malformasyonlardır. Bir organ veya dokunun gelişimindeki hatayı tanımlar. Malformasyonlar, embriyogenez defekti sonucunda oluşmaktadır. Yapısal veya sayısal kromozom anomalileri, gen mutasyonları, malformasyonların etyolojisinde yer almaktadır. Embriyogenezin, yaşamın ilk 8 haftasında tamamlandığı düşünülürse; malformasyonlar yaşamın ilk 8 haftasında gelişmektedirler. İkinci alt grup ise embriyogenez ile doğum arasında gelişen diğer anomalilerdir. Deformasyonlar, disrupsiyonlar, displaziler ve asosiasyonlar bu grupta yer almaktadırlar. Deformasyonlar, vücudun bir bölgesinin, anormal bir postürde meydana gelen baskı veya fetal hareketi azaltan herhangi bir faktör nedeni ile anormal şekil almasıdır. Disrupsiyonlar, bir organ veya dokunun normal gelişiminin dış faktörlerin etkilemesi sonucu anormal yapı almasıdır. Konjenital asosiasyonlar ise tek bir lokalize defekte bağlı olmayıp, iki veya daha çok yapısal defektin tesadüfi olmayan kombinasyonudur. Genellikle anomalilerin baş harfleri ile isimlendirilmişlerdir [VACTERL (Vertebral anomaliler, anal atrezi, kardiyak anomaliler, trakeaözefageal fistül, renal anomaliler, ekstremité anomalileri), CHARGE (Kolobom, kardiyak anomaliler, koanal atrezi, mental retardasyon, genitüriner anomaliler, kulak anomalileri) asosiasyonları gibi] (13,15-17).

1.C. Konjenital Anomalilerin Etiyolojisi

Konjenital anomalilerin etiolojisi primer ve sekonder olarak incelenmiştir. Primer yani genetik nedenler kromozomal anomaliler, monogenik ve poligenik olarak ayrılmıştır. Sekonder nedenler ise biyolojik, kimyasal, fiziksel, mekanik nedenler olarak gruplandırılmıştır (15).

Konjenital anomaliler doğumda var olan, yapısal ve fonksiyonel anomalileri (metabolik bozukluklar gibi) kapsar. Bu anomalilerin yaklaşık %50'sinin nedeni ve risk faktörleri tanımlanabilmektedir. Düşük sosyoekonomik düzey, gebelikte geçirilen enfeksiyonlar, annenin nutrisyonel durumu, annedeki hastalıklar (diyabet, otoimmün hastalıklar, fenilketonüri gibi), gebelikte ilaç kullanımı, radyasyon maruziyeti ve çevresel faktörler anomali gelişiminde risk faktörleri olarak sayılabilir (9,16).

Tablo-2: Konjenital anomalilerin etyolojik sınıflandırması

Primer (Genetik)	Sekonder (Gelişimsel)
<ol style="list-style-type: none">1. Kromozomal Anomaliler<ol style="list-style-type: none">a. Numerik<ol style="list-style-type: none">i. Polizomiii. Monozomib. Yapısal<ol style="list-style-type: none">i. Delesyonii. Duplikasyoniii. Translokasyon2. Monogenik<ol style="list-style-type: none">a. Noktasal Mutasyonlar3. Poligenik	<ol style="list-style-type: none">1. Biyolojik Ajanlar<ol style="list-style-type: none">a. Viruslarb. Bakterilerc. Parazitler2. Kimyasal Ajanlar<ol style="list-style-type: none">a. İlaçlarb. Sigara ve madde kullanımıc. Hiperglisemi, hiperinsülinemi,...3. Fiziksel Ajanlar<ol style="list-style-type: none">a. Radyasyon4. Mekanik nedenler<ol style="list-style-type: none">a. Amniyotik bandb. Oligohidramniyozc. Uterin malformasyonlard. Uterin tümörler

Düşük ve orta gelirli ülkelerde ciddi konjenital anomalilerin %94 oranında daha sık görüldüğü tahmin edilmektedir (9). Bu ülkelerde, bu anomalilerin daha sık görülmesinin bir nedeni, kadınların gıdaya ulaşımında kısıtlılık olması, yeterli kalori ve vitamin alımının olmamasıdır. Diğer nedenler ise daha sık enfeksiyöz ajanlar ve teratojenik maddelere maruz kalınması, daha sık akraba evliliğinin görülmesi olarak sayılabilir. İleri anne yaşının Down Sendromu gibi konjenital anomalilere neden olduğu bilindiği gibi, küçük anne yaşının da konjenital anomaliler için risk faktörü olduğu gösterilmiştir.

Akraba evliliklerinin, nadir görülen genetik konjenital anomalilerin görülme sıklığını arttırdığı bilinen bir gerçektir. Özellikle 1.derece akraba evliliği olan ailelerde, yenidoğan ve çocukluk çağı ölümlerinin yaklaşık 2 kat daha sık olduğu gösterilmiştir. Bazı ırklarda, ortak etnik kökeni olan toplumlarda bazı konjenital

anomalilerin de daha sık olduğu bilinmektedir (talasemilerin Akdeniz ülkelerinde daha sık görülmesi gibi).

Gebelikte geçirilen pek çok enfeksiyonun, TORCH (toksoplazma, rubella, sitomegalovirus, herpes virüs, sifiliz) enfeksiyonları gibi, neden olduğu anomaliler net olarak tanımlanabilmiştir. Örneğin gebelikte geçirilen toksoplazma enfeksiyonunun hidrops, hidrosefali, kranial kalsifikasyonlar, koryoretinit, katarakt yaptığı bilinmektedir. Benzer şekilde sitomegalovirus enfeksiyonunun mikrosefali, intrakranial kalsifikasyon, işitme kaybı, hepatosplenomegali, trombositopeniye neden olduğu gösterilmiştir (Tablo-3). Bunun gibi pek çok örnek verilebilir. Bu enfeksiyonlardan korunmak için gebelik öncesi tarama yapılması ve gebelik süresince enfeksiyonlardan korunmak için gerekli önlemlerin alınması ve aşılama yapılması önemlidir.

Tablo-3: Biyolojik ajanlar ile gelişen anomaliler

BİYOLOJİK AJAN	FENOTİP
CMV*	Mikrosefali, intrakranial kalsifikasyon, işitme kaybı, nöromotor gerilik, koryoretinit, hepatosplenomegali, trombositopeni
Rubella	Mikrosefali, nöromotor gerilik, katarakt, işitme kaybı, kardiyak anomaliler, kemik iliği tutulumu
VZV**	Mental retardasyon, kortikal atrofi, nöbet, koryoretinit
Treponema	Palmoplantar pemfigus, ekzantemler, anemi, trombositopeni, hepatosplenomegali, koryoretinit, miyokardit, hemorajik rinit, iskelet anomalileri
Toksoplazma	Hidrops, hidrosefali, intrakranial kalsifikasyon, katarakt, koryoretinit, nöbet, hepatosplenomegali

*CMV: Sitomegalovirus **VZV: Varisella Zoster Virus

Konjenital anomalilerin etyolojisinde gebelikte kullanılan ilaçların da yer aldığı bilinmektedir. Örneğin gebelikte kullanılan antikonvülzanlar (valproik asit gibi) nöral tüp defekti ve kardiyak anomalilere neden olmaktadır. İlaçların yanında annede diyabet ya da metabolik hastalıkların bulunması ile konjenital anomaliler arasındaki ilişki gösterilmiştir. Maternal diyabetin makrozomi, hipoglisemi, hipokalsemi, kaudal disgenezi gibi anomalilere neden olduğu bilinmektedir (Tablo-4).

Tablo-4: Kimyasal ajanlar ile gelişen anomaliler

KİMYASAL AJAN	FENOTİP
Antikonvülzan İlaçlar	Yarık damak ve dudak, nöral tüp defekti, kardiyak anomaliler
Alkol	İntrauterin gelişme geriliği, mikrosefali, nöbetler, mental retardasyon, hipotoni
Kokain	Prematürite, intrauterin gelişme geriliği, mikrosefali, üriner ve iskelet anomalileri
Maternal diyabet	Makrozomi, hipoglisemi, hipokalsemi, kaudal disgenezi, ventriküler septal hipertrofi
Maternal Hiperfenilalaninemi	İntrauterin gelişme geriliği, mikrosefali, düşük kulak, mental retardasyon, yarık damak

Batı toplumlarında yapılan değerlendirmelerde konjenital anomalilerin %60'ının idiyopatik, %20'sinin multifaktöryel, %7,5'inin monogenetik, %6'sının kromozomal, %3'ünün maternal hastalık, %2'sinin konjenital enfeksiyon, %1,5'inin ilaç kullanımı, X ışınları ve alkol tüketimine bağlı olduğu bildirilmiştir (18).

Gebelik süresince herhangi bir nedenle meydana gelmiş olan konjenital anomalileri engellemek alınabilecek önlemler ile mümkün olabilir. Gebelikte annelerin diyetinin düzenlenmesi ve vitamin, mineraller ile desteklenmesi alınması gereken önlemlerden ilkidir. Annelerin alkol veya diğer maddelerin kullanımının önlenmesi, annede olan diyabet gibi metabolik hastalıkların kontrol altına alınması, annenin bilinçsiz ilaç kullanımının önlenmesi, enfeksiyonlar açısından gebelik

öncesi tarama yapılması, gerekirse aşılama yapılması, alınması gereken diğer önlemlerdir.

1.D. Konjenital Anomalilerin Tedavisi

Yapısal anomaliler major ve minor anomaliler olarak ikiye ayrılır. Majör anomaliler, yaşamsal fonksiyonları etkiler ve cerrahi tedavi gerektiren anomalilerdir. Minör anomaliler ise fonksiyon kaybı yapmayan medikal tedavi ihtiyacı olmayan anomalilerdir. Minör anomaliler için estetik açıdan basit operasyon yapılabilir (13).

Talasemiler, hipotiroidi, metabolik hastalıklar gibi fonksiyonel anomaliler için ise uygun medikal tedavi verilmesi gerekir.

Doğuşta var olan ve hayat boyu yaşamı etkileyen, morbidite yaratan bu hastalıklar için hastalara rehabilitasyon desteği de verilmesi önemlidir.

2. Konjenital Anomaliler ve Maligniteler

Çocukluk çağı kanserleri, erişkinlere göre 100 kat daha az görülmektedir ve görülen kanser türleri çok farklıdır. Onbeş yaşından küçük çocuklarda en sık lösemi ve lenfomalar, santral sinir sistemi tümörleri, nöroblastom, nefroblastom, bağ ve yumuşak doku sarkomları görülmektedir. Ergenlerde ise lenfomalar, yumuşak doku sarkomları, kemik tümörleri, gonadal germ hücreli tümörler ve tiroid karsinomları gibi kanserler sık görülür. Dünyada yılda 160.000 çocuk, Türkiye’de ise 3.000 kadar çocuk kanser tanısı almaktadır. Kanser, çocuklarda yetişkinlere oranla çok daha nadirdir ama yine de enfeksiyonlar, kalp hastalıkları ve kazalardan sonra 4. en sık ölüm sebebidir (1).

Çocukluk çağı kanserlerinin etyolojisi net olarak anlaşılamamıştır. Organogenezde etkili olan genlerin bu dönemde etkilenmesi ile oluşan anomalilerin kanser gelişiminde de etkili olabileceği veya anomalilere neden olan genlerin aynı zamanda malignitelere de zemin oluşturabileceği saptanmıştır. Örneğin organogenezde görevli olan 11p13 geninin mutasyonunda Denys Drash sendromu, WAGR sendromu geliştiği ve Wilms tümörü gelişiminde de yeri olduğu bilinmektedir (19).

Çocukluk çağı kanserlerinin oluşumunda genetik ve çevresel faktörlerin birlikte etkili olduğu düşünülmektedir. Ailevi yatkınlık, doğumsal hastalıklar, doğumsal anomaliler, gen bozuklukları, bağışıklık sistemi bozuklukları başlıca

yapısal nedenlerdir. Çevresel nedenler arasında ise; fiziksel faktörler (radyasyon), kimyasal etkenler (ilaç, endüstri ve tarım ürünleri), virusler (EBV ve HIV gibi virüsler), ve beslenme gibi faktörler yer almaktadır. Yapılan çalışmalarda teratojen maruziyetinin oluşturduğu gen mutasyonlarının doku organizasyonunu bozabileceği ve bunun da preneoplastik lezyonlara neden olabileceğini gösterilmiştir (2-4).

Bazı anomalilerin bir araya gelmesi ile sendromlar tanımlanmıştır. Pek çok sendrom tanımlanmasına rağmen az bir kısmının genetik defekti saptanabilmiştir. Malformasyonların düşük prevalansı nedeni ile malformasyonlar ve kanserler arasındaki ilişkiyi saptamak zordur. Bu ilişkiyi göstermek için tanımlanmış en iyi örnekler Down Sendromu ve lösemilerin birlikteliği, WAGR sendromu ve Wilms tümörünün birlikteliği, Beckwith-Wiedemann Sendromu ve embriyonel tümörlerin birlikteliği olarak sayılabilir.

Bazı genetik yatkınlıklar da tümör oluşumuna sebep olabilir. Ailesel kansere yatkınlık yaratan pek çok durum tanımlanmıştır. Li - Fraumeni sendromu, Peutz Jeghers sendromu, Multipl endokrin neoplazi tip 1 ve 2 gibi pek çok örnek sayılabilir. Nörofibromatozis gibi nörokutanöz sendromları olan hastalarda malignite sıklığının arttığı bilinmektedir.

Bu malignitelere yatkınlık yaratan sendromların yanı sıra herhangi bir sendrom ile birlikteliği net gösterilememiş ancak genetik geçişi olduğu bilinen retinoblastom gibi maligniteler de mevcuttur.

Major anomali, sendromlar ve malignitelerin birlikteliğini gösteren pek çok örnek mevcutken henüz tanımlanmamış, minor anomali ve malignite birliğinin de olabileceği açıktır. Çocukluk çağı maligniteleri ve sendromik olmayan konjenital anomaliler arasında ilişki olabileceğini gösteren çalışmalar da mevcuttur; ancak bu çalışmaların sayısı kısıtlı kalmıştır (2-8,20,21). Bunun yanında minör anomali ve maligniteler arasındaki birliktelik net gösterilememiştir.

Bu çalışma ile minor anomaliler ve maligniteler arasındaki olası bağlantının saptanması amaçlanmıştır. Böyle bir bağlantı saptanması halinde minör anomalisi olan hastaların rutin kontrollerinde basit fizik muayene ve laboratuvar testleri ile malignitelerin erken teşhisi sağlanabilecek, pek çok morbidite ve mortalitenin önüne geçilebilecektir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Verilerin Tanımlanması ve Analizi

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Çocuk Onkoloji polikliniğinde 01/01/2000-01/06/2016 tarihleri arasında lenfoma veya solid tümör tanısı almış olan ve 01/06/2016-01/12/2016 tarihleri arasında Çocuk Onkoloji polikliniğine rutin kontrole gelmiş 506 hasta çalışmaya alınmıştır. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulunun 26/04/2016 tarih ve 2016-8/14 no'lu kararı ile etik kurul onayı alındıktan sonra çalışma başlatılmıştır.

Hastaların onkolojik tanıları, doğum tarihi ve tanı yaşları, cinsiyetleri hastane kayıtlarından çıkarılmıştır. Poliklinik kontrolüne gelmiş olan hastaların rutin fizik muayeneleri, çalışmayı yapan pediatriistler tarafından yapılmıştır. Hastalarda araştırılan konjenital anomaliler ICD-10 (International Classification of Disease) versiyon 2016 Bölüm 17'ye göre tanımlanmıştır (tablo-5). Her hasta ayrıntılı fizik muayene ile değerlendirilmiştir. Fizik muayene ile saptanamayacak olan anomaliler ise hastaların dosyalarında bulunan ultrason, bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme gibi radyolojik görüntülemeleri içeren bilgisayar kayıtlarından retrospektif olarak alınmıştır. Fizik muayene ile tespit edilemeyen anomaliler, bilgisayar sisteminden geriye dönük olarak tarandığından bazı hastalar SSS ve kardiyovasküler sistem anomalileri açısından değerlendirilememiştir. Etik ve mali nedenlerden ötürü, bu hastaların tüm organ sistemlerinin görüntülenmesi herhangi bir endikasyon olmadığından yapılamamıştır. Sistemde kayıtlı olan görüntüleme sonuçlarından çalışmaya alınan 506 hastanın 196'sının (%38.8) SSS görüntülenmesi, 214'ünün (%42.3) kardiyovasküler sistem görüntülenmesi değerlendirilebilmiştir. Diğer tüm sistem muayeneleri, anomaliler açısından eksiksiz olarak araştırılmıştır.

Hasta verileri aynı zamanda, akrabalarında kanser varlığı, ebeveynlerinin doğumdaki yaşları ve ebeveynler aralarındaki kan bağı açısından değerlendirilmiştir. Akrabalarında kanser varlığı araştırılırken sadece 1. ve 2.

derece akrabalarındaki maligniteler sorgulanmıştır. Toplanan bilgiler, her hasta için doldurulan formlara eklenmiştir.

Tablo-5: ICD-10 Versiyon 2016 Bölüm 17

ICD(Q00-Q07)	Santral sinir sisteminin malformasyonları
ICD(Q10-Q18)	Göz, kulak, yüz, boyun konjenital malformasyonları
ICD(Q20-Q28)	Dolaşım sisteminin konjenital malformasyonları
ICD(Q30-Q34)	Solunum sisteminin konjenital malformasyonları
ICD(Q35-Q37)	Yarık dudak, yarık damak
ICD(Q38-Q45)	Sindirim sistemi konjenital malformasyonları
ICD(Q50-Q56)	Genital organların konjenital malformasyonları
ICD(Q60-Q64)	Üriner sistemin konjenital malformasyonları
ICD(Q65-Q79)	Kas ve iskelet sisteminin konjenital malformasyonları ve deformasyonları
ICD(Q80-Q89)	Diğer konjenital malformasyonlar
ICD(Q90-Q99)	Kromozomal anomaliler ve sınıflandırılmayanlar

İstatistiksel Veri Analizi

Çalışmada sürekli değişkenler ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum değerleriyle birlikte verilmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile incelenmiş olup test sonucuna göre anomali grupları arasında yapılan karşılaştırmalarda normallik varsayımının sağlanması durumunda bağımsız çift örneklem t testi, normallik varsayımının sağlanmaması durumunda ise Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Farklı kanser

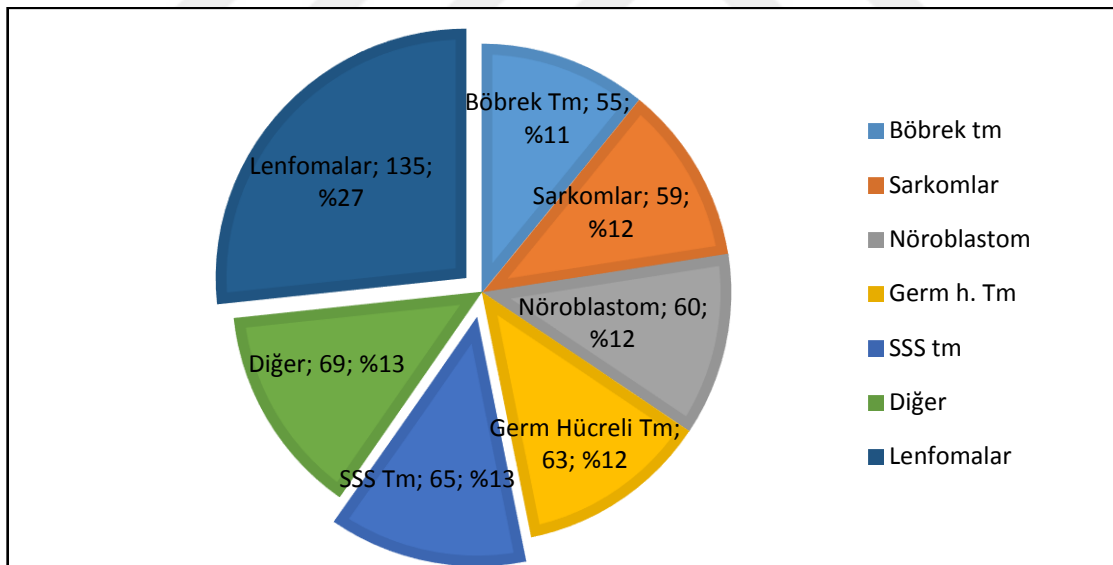
gruplarındaki hastaların verileri birbiri ile karşılaştırılmıştır. Kategorik değişkenlerin gruplar arası yapılan karşılaştırmalarında Pearson ki-kare ve Fisher-Freeman-Halton testleri kullanılmıştır. Analizler için SPSS (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.) programı kullanılmış olup, istatistiksel karşılaştırmalarda anlam düzeyi $\alpha=0.05$ olarak belirlenmiştir.



BULGULAR

Çalışmada 01/01/2016-01/06/2016 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Onkoloji polikliniğine rutin kontrole gelmiş olan ve 01/01/2000-01/06/2016 tarihleri arasında lenfoma veya solid tümör tanısı almış 506 hastanın verileri incelenmiştir.

Çalışmaya katılan 506 hastanın malignite dağılımına bakıldığında 135 (%27) hasta sayısı ile lenfomalar birinci sıradadır. Bunu 65 (%13) hasta ile santral sinir sistemi tümörleri ve 63 (%12) hasta ile germ hücreli tümörler takip etmektedir. Malignitelerin tam dağılımı Şekil-2'de gösterilmiştir. Diğer maligniteler olarak sınıflandırılan maligniteler içerisinde; epitelyal malign tümörler, nöroendokrin tümörler, histiyositozlar, karaciğer tümörleri, retinoblastom, feokromasitoma, malign melanom gibi nadir tümörler yer almaktadır.



SSS: Santral Sinir Sistemi, Tm : tümör

Şekil-2: Hastaların malignitelere göre dağılımı

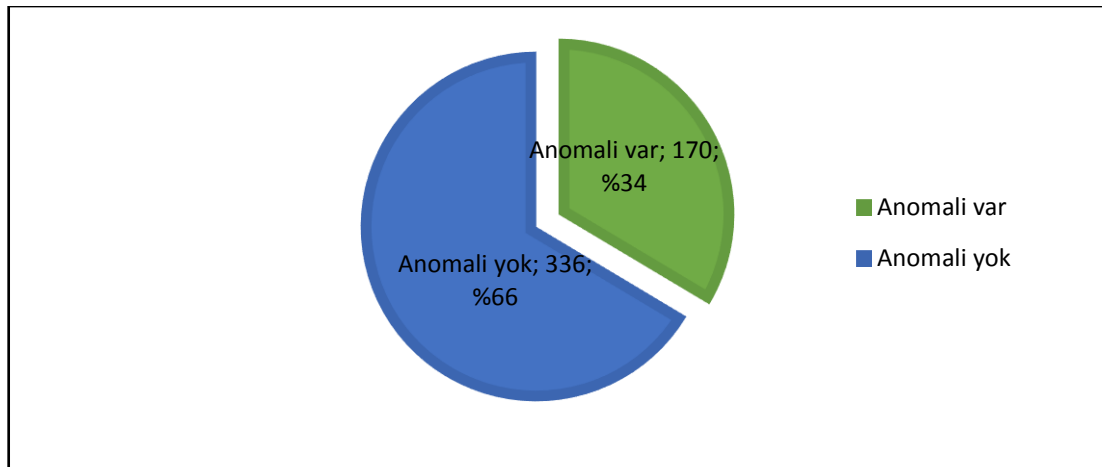
Bu hastaların %44.6'sı (n=226) kız, %55.4'ü (n=280) erkektir. Hastaların tanı yaşları 1 aylık ile 17 yaş arasında değişmekte olup ortalama tanı yaşı 7.34 ± 5.46 yıldır. Doğumdaki ortalama anne yaşı 26.83 ± 5.17 , ortalama baba yaşı ise 30.02 ± 5.41 'tir. Hastaların soygeçmişine bakıldığında %20.4'ünde (n=103) annede düşük veya ölü doğum öyküsü olduğu, %28.1'inde (n=142) akrabalarında kanser öyküsü olduğu görülmüştür. Bu seride akraba evliliği oranı %14.2 (n=72) olarak belirlenmiştir (Tablo-6).

Tablo-6 : Hastaların demografik özellikleri

n=506	
Cinsiyet (Erkek/Kadın)	280/226
Anne Yaşı (yıl)	26.83 ± 5.17 (17-45)
Baba Yaşı (yıl)	30.02 ± 5.41 (19-54)
Düşük/Ölü Doğum (Var)	103(%20.40)
Akrabada Kanser (Var)	142(%28.10)
Anne Baba Akrabalık (Var)	72(%14.20)
Tanı Yaşı (yıl)	7.34 ± 5.46 (0.08-17)

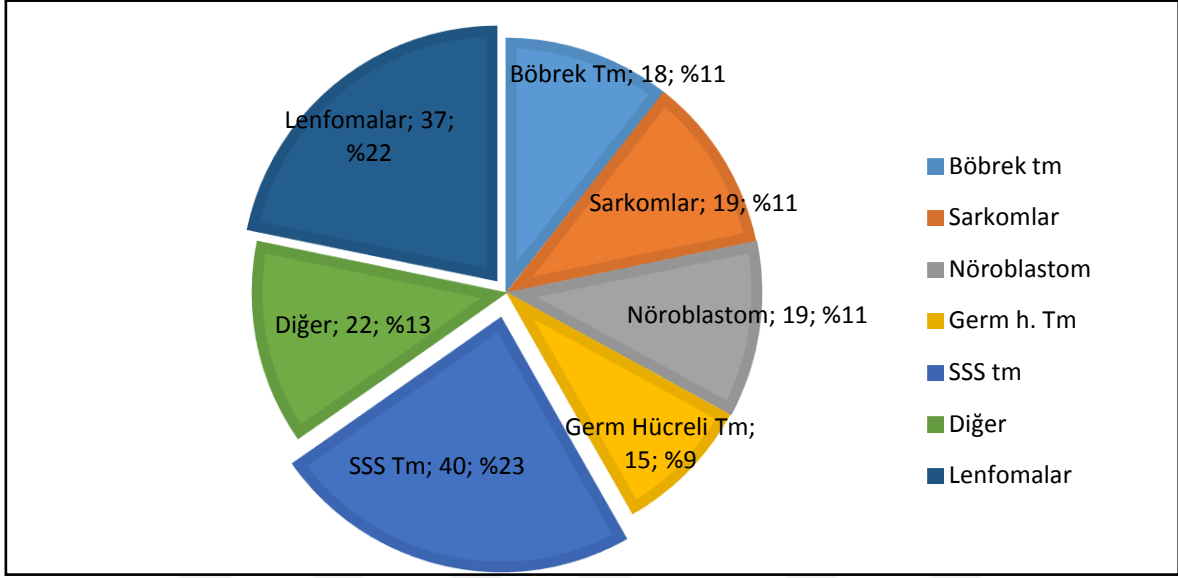
Veriler ortalama±standart sapma(minimum:maksimum) ve n(%) olarak verilmiştir.

Hastalar anomali varlığı açısından incelendiğinde %33.6'sının (n=170) anomalisinin olduğu, %66.4'ünün (n=336) anomalisinin olmadığı görülmüştür.



Şekil-3: Hastaların anomali varlığına göre dağılımı

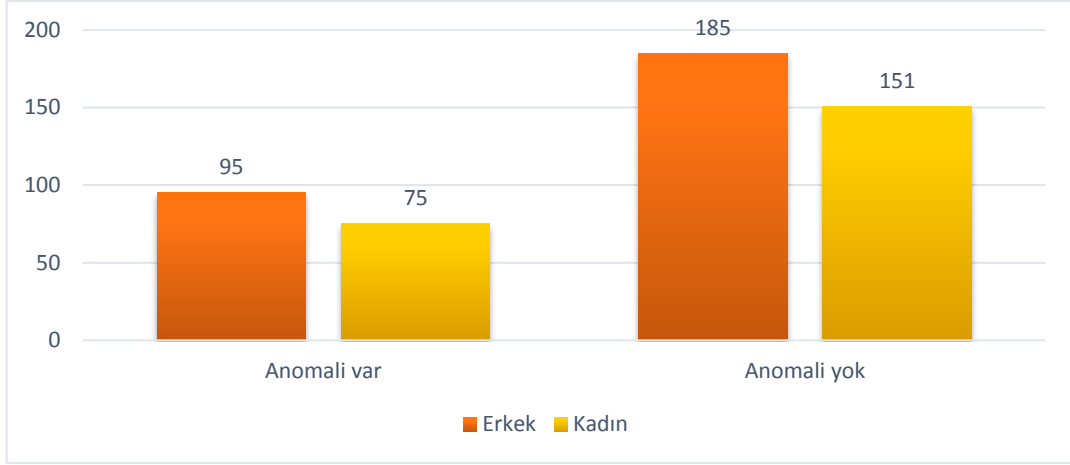
Anomalisi olan hastalar arasında malignitelerin dağılımına bakıldığında anomalisi olan 170 hastanın %23.5'inin (n=40) SSS tümörü ile birinci sırada olduğu görülmüştür. Lenfomalar ise %21.8 (n=37) hasta ile ikinci sırada yer almıştır (Şekil-4).



SSS: Santral Sinir Sistemi, Tm : tümör

Şekil-4: Anomalisi olan hastalarda malignitelerin dağılımı

Çalışmaya alınan hastaların cinsiyet dağılımına bakıldığında anomalisi olanların %55.8'i (n=95) erkek, %44.2'si (n=75) kızdır, anomalisi olmayan hastaların ise; %55'i (n=185) erkek, %45'i (n=151) kızdır. Konjenital anomali varlığı açısından cinsiyet farkı görülmemiştir (p:0.87) (Şekil-5).



Şekil-5: Anomali varlığına göre cinsiyet dağılımı

Hastaların demografik özellikleri anomali varlığı durumuna göre karşılaştırıldığında herhangi bir anomalisi olan grupta ortalama anne yaşı 26.85 ± 5.34 , ortalama baba yaşı ise 30.38 ± 5.70 'tir. Anomalisi olmayan grupta ise ortalama anne yaşı 26.82 ± 5.09 , ortalama baba yaşı ise 29.84 ± 5.29 'dir. İki grup doğumdaki ebeveynlerinin ortalama yaşları açısından karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmamıştır. Anomalisi olan hastaların ortalama tanı yaşı 6 iken, anomalisi olmayan hastaların ortalama tanı yaşının 7 olduğu görülmüştür, anlamlı fark saptanmamıştır ($p:0.444$) (Tablo-7).

Tablo-7: Anomali grupları arasında yapılan karşılaştırmalar

	Anomali Var n=170	Anomali Yok n=336	p-değeri
Anne yaşı	$26.85 \pm 5.34(17-39)$	$26.82 \pm 5.09(17-45)$	0.944 ^b
Baba yaşı	$30.38 \pm 5.70(20-50)$	$29.84 \pm 5.26(19-54)$	0.284 ^b
Tanı yaşı	6(0.08-17)	7(0.08-17)	0.444 ^c

Veriler ortalama \pm standart sapma(minimum:maksimum), medyan(minimum:maksimum) ve n(%) olarak verilmiştir.

^b :Bağımsız çift örneklem t testi, ^c:Mann Whitney U testi

Annelerinde ölü doğum, düşük öyküsü olan hastaların %36'sının (n=37) anomalisi olduğu, %64'ünün (n=66) anomalisinin olmadığı saptanmıştır. İki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p:0.576).

Akrabalarında kanser var olan hastalar anomali varlığı açısından değerlendirildiğinde %26'sının (n=37) anomalisi olduğu, %74'ünün (n=105) anomalisi olmadığı görülmüştür. Anomali görülmeyen grupta akrabalarda kanser görülme oranı, anomali görülmeyen gruba göre daha yüksektir (p:0.025).

Anne-baba arasında akrabalık olan hastalar, anomali varlığı açısından değerlendirildiğinde ise %37.5'inin (n=27) anomalisi olduğu, %62.5'inin (n=45) anomalisi olmadığı saptanmıştır (p:0.449).

Tablo-8: Anomali grupları arasında yapılan karşılaştırmalar-2

	Ölü doğum/düşük n=103	Akrabalarda kanser varlığı n=142	Anne-baba akrabalığı varlığı n=72
Anomali var	37(%35.93)	37(%26.0)	27(%37.50)
Anomali yok	66(%64.07)	105(%74.0)	45(%62.50)
p-değeri	0.576 ^b	0.025^b	0.449 ^b

Veriler ortalama±standart sapma(minimum:maksimum), medyan(minimum:maksimum) ve n(%) olarak verilmiştir. ^b:Pearson ki-kare test

Hastaların doğumundaki anne yaşlarının anomali varlığı üzerine etkisi olmadığı görülmüştür (Tablo-9).

Tablo-9: Doğumdaki anne yaşı ve anomali varlığının karşılaştırılması

Anne yaşı	Anomali Var n=170	Anomali Yok n=336	p-değeri
<20	10(%5.9)	14(%4.2)	0.261 ^b
20-24	56(%32.9)	111(%33)	
25-29	47(%27.6)	122(%36.4)	
30-34	41(%24.2)	66(%19.6)	
≥35	16(%9.4)	23(%6.8)	

Veriler n ve (%) olarak verilmiştir; ^b:Pearson ki-kare test

Anomalisi olan hastaların %25'inin doğumdaki baba yaşının 35 yaş ve üzeri olduğu görülmüştür. Anomalisi olmayan grupla karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı bulunmuştur (p:0.004).

Tablo-10: Doğumdaki baba yaşı ve anomali varlığının karşılaştırılması

Baba yaşı	Anomali Var n=170	Anomali Yok n=336	p-değeri
<20	0	2(%0.6)	0.537
20-24	21(%12.4)	37(%11)	0.632
25-29	68(%40)	139(%41.4)	0.502
30-34	38(%22.3)	105(%31.2)	0.045
≥35	43(%25.3)	53(%15.8)	0.004^b

Veriler n ve (%) olarak verilmiştir; ^b:Pearson ki-kare test

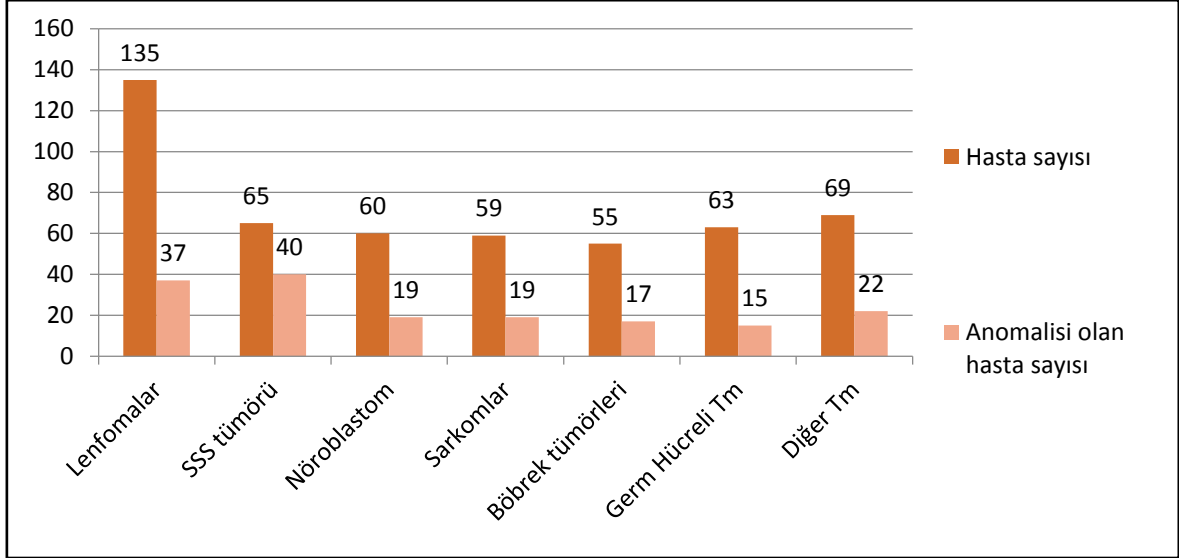
Anomali varlığının malignite grupları arasında dağılımına bakıldığında santral sinir sistemi tümörleri %23.5 ile birinci sıradadır. Bunu %21.8 ile lenfomalar izlemektedir. Kalan hastalar diğer malignite türleri arasında birbirine yakın oranda dağılmaktadır (Tablo-11).

Tablo-11: Anomali grupları arasında malignite türüne göre yapılan karşılaştırmalar

Malignite	Anomali Var n=170	Anomali Yok n=336	p-değeri
Lenfomalar	37(%21.80)	98(%29.20)	0.075
SSS tm	40(%23.50)	25(%7.40)	<0.001^b
Noroblastom	19(%11.20)	41(%12.20)	0.736
Sarkomlar	19(%11.20)	40(%11.90)	0.809
Böbrek tm	18(%10.60)	37(%11)	0.885
Germ Hücreli Tm	15(%8.80)	48(%14.30)	0.079
Diğer	22(%12.90)	47(%14)	0.746

Veriler n ve (%) olarak verilmiştir; ^b:Pearson ki-kare test

Malignite grupları kendi içerisinde anomali varlığına göre karşılaştırıldığında SSS tümörüne sahip hastalarda anomali görülme sıklığı %61.5 (n=40) olarak saptanmıştır (p<0.001). Böbrek tümürlü hastaların %32.7'sinde, sarkomlu hastaların %32.2'sinde, nöroblastomlu hastaların %31.6'sında ve lenfomalı hastaların %27.4'ünde anomali olduğu görülmüştür (Tablo-12).



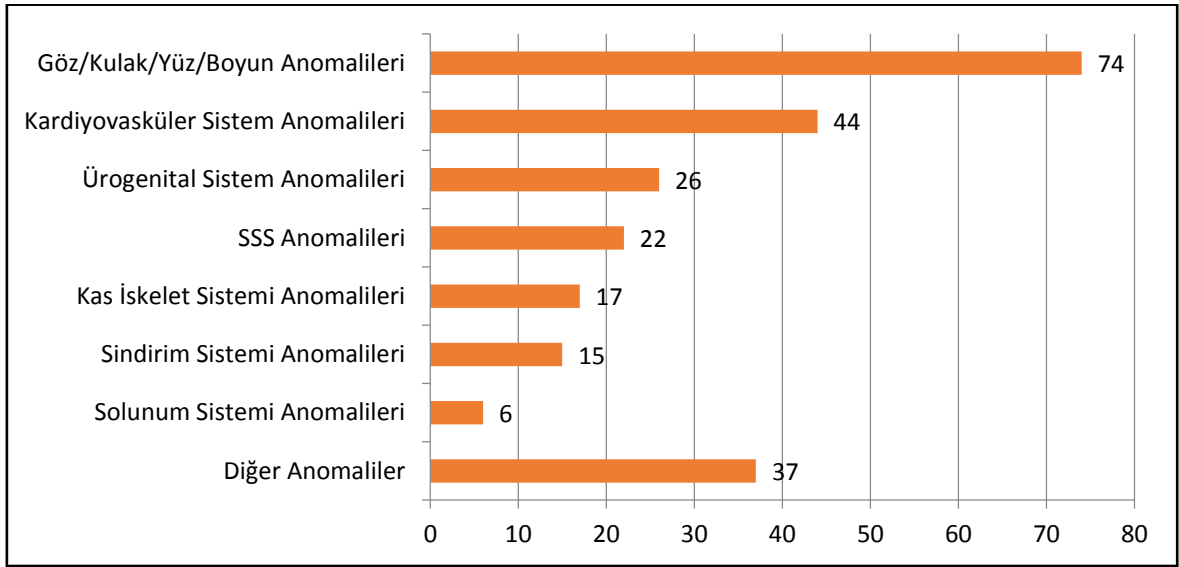
Şekil-6: Malignite-anomali birlikteliğinin karşılaştırılması

Tablo-12: Malignite gruplarının anomali varlığına göre incelenmesi

	Malignite						
	Lenfo- malar (n=135)	SSS tm (n=65)	Nöro- blastom (n=60)	Sarkom- lar (n=59)	Böbrek tm (n=55)	Germ Hücreli Tm. (n=63)	Diğer (n=69)
Anomali Var	37 (%27.5)	40 (%61.5)	19 (%31.7)	19 (%32.3)	18 (%32.8)	15 (%23.9)	22 (%31.9)
Anomali Yok	98 (%72.5)	25 (%38.5)	41 (%68.3)	40 (%67.7)	37 (%67.2)	48 (%76.1)	47 (%68.1)
p-değeri	0.586	<0.001^b	0.434	0.398	0.402	0.682	0.439

Veriler n ve (%) olarak verilmiştir. ^b:Pearson ki-kare test

Hastaların %33.5'inde (n=170) anomali olduğu görülmüştür. Bu 170 hastada 241 farklı anomali tanımlanmıştır. Bu anomalilerin %30.7'sinin (n=74) göz, kulak, yüz, boyun anomalileri, %18.25'inin (n=44) kardiyovasküler sistem anomalileri, %10.78'inin (n=26) ürogenital sistem anomalileri, %9.12'sinin (n=22) SSS anomalileri, %7.05'inin (n=17) kas iskelet sistemi anomalileri, %6.27'sinin (n=15) sindirim sistemi anomalileri, %2.48'inin (n=6) solunum sistemi anomalileri, %15.35'inin (n=37) ise diğer anomaliler grubunun anomalileri olduğu görülmüştür.



Şekil-7: Anomalilerin Dağılımı

Her malignite grubu, her anomali grubu için tek tek incelenmiştir. Bu inceleme yapılırken; bir malignite grubunda olan hastalarda, bir organ sistemine ait veri eksik ise verisi eksik hastalar çıkartıldıktan sonra kalan hastalar anomali varlığı açısından değerlendirilmiştir. Lenfoması olan 135 hastanın, 56'sının kardiyovasküler sistem görüntülemesi sistemde kayıtlı değildir. Bu 56 hasta çıkartıldıktan sonra kalan 79 lenfomalı hasta değerlendirildiğinde, 10 (%12.6) hastada kardiyovasküler anomali olduğu görülmüştür (Tablo-13). Bu şekilde tüm malignite-anomali grubu karşılaştırması yapıldığında SSS tümörü olan hastaların %32.3'ünde (n=21) göz, kulak, yüz, boyun anomalisi saptanmış ve diğer malignite gruplarına göre istatistiki olarak anlamlı oranda sık bulunmuştur ($p<0.001$). Yine santral sinir sistemi tümörü olan hastaların %26.6'sına (n=17) diğer anomalilerin

sıklığı diğer malignite gruplarına göre anlamlı oranda fazladır ($p<0.001$). Ancak diğer anomali türlerinin gözlenme sıklığı bakımından malignite grupları arasında fark yoktur.

Malignite grupları arasında kardiyovasküler sistem anomalisi açısından fark görülmesi de çoğu malignite grubunda kardiyovasküler sistem anomalisi görülme sıklığı belirgin artmıştır. Germ hücreli tümörü olan hastaların ekokardiyografisi olanlar içerisinde %35.7'sinde kardiyovasküler anomali saptanmıştır. Benzer şekilde böbrek tümörü olanların %31'inde kardiyovasküler anomali mevcuttur.

Tablo-13: Anomali türünün malignite gruplarına göre dağılımı

Anomali Türü	Malignite							p-değeri
	Lenfo- malar	SSS tm	Nöro- blastom	Sarkom- lar	Böbrek tm	Germ Hücreli Tm.	Diğer	
SSS Anomalisi	0	8 (%12.3)	3 (%12)	2 (%8.7)	1 (%7.1)	3 (%21.4)	5 (%17.9)	0.138 ^a
Göz/Kulak/ Yüz/Boyun Anomalisi	10 (%7.4)	21 (%32.3)	7 (%11.7)	5 (%8.5)	4 (%7.3)	6 (%9.5)	5 (%7.2)	<0.001^b
Solunum Sistemi Anomalisi	3 (%2.2)	0	0	0	0	0	3 (%4.3)	0.189 ^a
Kardiyovasküler Sistem Anomalileri	10 (%12.7)	4 (%16.7)	6 (%23.1)	8 (%26.7)	7 (%31.8)	5 (%35.7)	4 (%21.1)	0.213 ^a
Sindirim Sistemi Anomalileri	6 (%4.4)	0	2 (%3.3)	0	3 (%5.5)	0	4 (%5.79)	0.156 ^a
Ürogenital Sistem Anomalileri	4 (%2.9)	0	5 (%8.3)	4 (%6.7)	3 (%5.5)	4 (%6.3)	2 (%2.8)	0.305 ^a
Kas/iskelet Sistemi Anomalileri	4 (%3)	2 (%3.1)	3 (%5)	2 (%3.4)	0	1 (%1.6)	3 (%4.3)	0.757 ^a
Diğer Anomaliler	5 (%3.7)	17 (%26.1)	0	4 (%6.7)	3 (%5.5)	2 (%3.2)	3 (%4.3)	<0.001^a

Veriler n ve (%) olarak verilmiştir, a: Fisher-Freeman-Halton testi, b: Pearson ki-kare testi
Tabloda anomali varlığı sayı olarak belirtilmiş olup, "bilinmiyor" kategorisi değerlendirmeye alınmamıştır.

Çalışmaya katılan 506 hastanın %61'inin (n=310) SSS görüntülemesi olmadığından değerlendirilememiştir. Görüntülemesi mevcut olan 196 hastanın %11.2'sinin (n=22) SSS anomalisi saptanmıştır. Saptanmış olan anomaliler hakkında bilgi tablo-10'da ayrıntılı olarak gösterilmiştir. SSS anomalisi olan hastaların %36.3'ünde SSS tümörü mevcuttur ve bu gruptaki en sık görülen malignite grubudur (Tablo-15).

Tablo-14: SSS anomalisi olan hastaların dağılımı

n=506	
SSS Anomalisi	
Bilinmiyor	310(%61.26)
Var	22(%4.34)
Yok	174(%34.40)
Makrosefali	5(%1)
Araknoid kist	3(%0.60)
Korpus kallosum hipoplazisi	3(%0.60)
Serebral atrofi	3(%0.60)
Meningomyelosele	2(%0.40)
Mikrosefali	2(%0.40)
Arnold Chiari malformasyonu	1(%0.20)
Beyin venöz anomali	1(%0.20)
Dermoid kist	1(%0.20)
Tarlov kisti	1(%0.20)

Veriler n ve (%) olarak verilmiştir.

Tablo-15: SSS anomalisi olan hastaların malignitelere göre dağılımı

SSS Anomalisi	n=22
Lenfomalar	0
SSS tm.	8(%36.36)
Nöroblastomlar	3(%13.63)
Sarkomlar	2(%9.09)
Böbrek tm.	1(%4.54)
Germ Hücreli tm.	3(%16.63)
Diğer tm.	5(%22.72)

Veriler ve n(%) olarak verilmiştir.

Hastaların %11.4'ünde (n=58) göz, kulak, yüz, boyun anomalisi saptanmış olup bu 58 hastanın 12'sinde birden fazla bu anomali grubuna ait anomali olduğu görülmüştür. Bu gruba dahil olan 58 hastada toplam 74 anomali tanımlanmıştır. Bu 58 hastanın %28.3'ünde (n=21) SSS tümörü olduğu görülmüştür, bu anomali grubunun diğer malignite grupları arasındaki dağılımına bakıldığında bu oran belirgin yüksektir. Yine bu grup içerisinde birden fazla anomalisi olan hastaların maligniteler arasında dağılımında anlamlı fark saptanmamıştır. Hastaların anomalilere göre dağılımı incelendiğinde %6.3'ünde (n=32) kubbe damak, %2.8'inde (n=14) düşük kulak, kepçe kulak, fazla kulak kıvrımı gibi bir kulak anomalisi saptanmıştır.

Tablo-16: Göz, kulak, yüz ve boyun anomalilerinin dağılımı

	n=506
Göz/Kulak/Yüz/Boyun Anomalisi	74(%14.62)
Kubbe damak	32(%6.30)
Kulak anomalisi	14(%2.80)
Mikrognati	5(%1)
Alın çıkıklığı	5(%1)
Belirgin burun semeri	2(%0.40)
Konjenital sağırılık	3(%0.60)
Epikantus	3(%0.60)
Burun kökü basıklığı	2(%0.40)
Septal deviasyon	2(%0.40)
Ekzoftalmi	1(%0.20)
Heterokromi	1(%0.20)
Makroglossi	1(%0.20)
Optik atrofi	1(%0.20)
Yarık damak	1(%0.20)
Triglossal duktus kisti	1(%0.20)

Veriler n ve (%) olarak verilmiştir.

Tablo-17:Göz, kulak, yüz ve boyun anomalisi olan hastaların malignitelere göre dağılımı

Göz/Kulak/Yüz/Boyun Anomalisi	n=58
Lenfomalar	10(%17.24)
SSS tm.	21(%36.2)
Nöroblastomlar	7(%12.06)
Sarkomlar	5(%8.62)
Böbrek tm.	4(%6.89)
Germ Hücreli tm.	6(%10.37)
Diğer tm.	5(%8.62)

Veriler n ve (%) olarak verilmiştir.

Kubbe damağı olan 32 hastanın %46.8'inde (n=15) SSS tümörü, %18.7'sinde (n=6) ise lenfoma mevcuttur. Kalan %34.3'ü diğer maligniteler arasında dağılmaktadır. Kulak anomalisi olan 14 hastanın %35.7'sinde (n=5) SSS tümörü mevcutken kalan hastalar diğer 6 malignite grubu arasında homojen olarak dağılmıştır.

Tablo-18: En sık iki anomalinin malignitelere göre dağılımı

Malignite	Kubbe Damak n=32	Kulak Anomalisi n=14
Lenfomalar	6(%18.75)	1(%7.17)
SSS tm	15(%46.87)	5(%35.71)
Noroblastom	3(%9.37)	2(%14.28)
Sarkomlar	2(%6.25)	0
Böbrek tm	3(%9.37)	2(%14.28)
Germ Hücreli Tm	1(%3.14)	2(%14.28)
Diğer	2(%6.25)	2(%14.28)

Veriler n ve (%) olarak verilmiştir.

Hastalar solunum sistemi anomalileri açısından direkt grafi veya toraks BT ile değerlendirilmiştir. Hastaların %1.2'sinde (n=6) anomali saptanmış ve bu anomali sağ azigos lobu anomalisidir.

Herhangi bir nedenle ekokardiyografi yapılan hasta sayısı 214'tür (%43.3). Bu hastaların %20.5'sinde (n=44) kardiyak anomali tespit edilmiştir. Bu anomaliler içerisinde en sık saptanan %27.2 (n=12) ile mitral valv prolapsusudur (MVP). MVP saptanan 12 hastanın 5'i lenfoma, 4'ü sarkom grubundadır. Solunum sistemi ve kardiyovasküler anomalisi olan hastaların %26'sının (n=13) en sık lenfomalarla birlikte olduğu görülmüştür. Ancak malignite grupları arasındaki dağılımında anlamlı fark saptanmamıştır.

Tablo-19: Solunum sistemi ve kardiyovasküler sistem anomalilerinin dağılımı

n=506	
Solunum Sistemi Anomalisi	
Sağ azigos lobu	6(%1.20)
Yok	500(%98.80)
Kardiyovasküler Anomalisi	
Bilinmiyor	292(%57.70)
Var	44(%8.70)
Yok	170(%33.60)
Mitral Valv Prolapsusu	12(%2.4)
Patent Foramen Ovale	9(%1.80)
Atrial Septal Defekt	6(%1.2)
Aort Stenozu	5(%1)
Patent Duktus Arteriyozus	3(%0.60)
Pulmoner Stenoz	2(%0.40)
Ventriküler Septal Defekt	2(%0.40)
Arteriyovenöz Malformasyon	1(%0.20)
Bikuspit Aorta	1(%0.20)
Ebstein Anomalisi	1(%0.20)
Fallot Tetrolojisi	1(%0.20)
Sağ Arkus Aorta	1(%0.20)

Veriler n ve (%) olarak verilmiştir.

Tablo-20: Solunum sistemi ve kardiyovasküler sistem anomalisi olan hastaların malignitelere göre dağılımı

Solunum ve Kardiyovasküler Sistem Anomalisi	n=50
Lenfomalar	13(%26)
SSS tm.	4(%8)
Nöroblastomlar	6(%12)
Sarkomlar	8(%16)
Böbrek tm.	7(%14)
Germ Hücreli tm.	5(%10)
Diğer tm.	7(%14)

Veriler n ve (%) olarak verilmiştir.

Çalışmaya katılan 506 hastanın %3'ünde bir sindirim sistemi anomalisi saptanmış olup bu anomali ise %2.8 ile aksesuar dalak anomalisidir. Sindirim sistemi anomalilerinin malignite grupları arası dağılımında ise anlamlı fark görülmemiştir.

Tablo-21: Sindirim sistemi anomalilerinin dağılımı

Sindirim Sistemi Anomalisi	n=506
Var	15(%3)
Yok	491(%97)
Aksesuar Dalak	14(%2.80)
Karaciğerde Basit Kist	1(%0.20)

Veriler n ve (%) olarak verilmiştir.

Tablo-22: Sindirim sistemi anomalisi olan hastaların malignitelere göre dağılımı

Sindirim Sistemi Anomalisi	n=15
Lenfomalar	6(%40)
SSS tm.	0
Nöroblastomlar	2(%13.4)
Sarkomlar	0
Böbrek tm.	3(%20)
Germ Hücreli tm.	0
Diğer tm.	4(%26.6)

Veriler n ve (%) olarak verilmiştir.

Hastaların %5.1'inde ürogenital bir anomali tespit edilmiştir. Ürogenital anomaliler arasında %1.8 (n=9) hasta ile en sık inmemiş testis olduğu görülmüştür. Ürogenital anomalilerin malignitelere göre dağılımı incelendiğinde anlamlı fark görülmemiştir.

Tablo-23: Ürogenital sistem anomalilerinin dağılımı

n=506	
Ürogenital Anomali	
Var	26(%5.14)
Yok	480(%94.86)
İnmemiş Testis	9(%1.80)
Hipospadias	3(%0.60)
Basit Böbrek Kisti	3(%0.60)
Sağ çift toplayıcı sistem	2(%0.40)
Sağ hidronefroz	2(%0.40)
Atrofik böbrek	2(%0.40)
Atnalı Böbrek	1(%0.20)
Bikornuat Uterus	1(%0.20)
Sağ over kisti	1(%0.20)
Sağ renal agenezi	1(%0.20)
Ektopik böbrek	1(%0.20)

Veriler n ve (%) olarak verilmiştir.

Tablo-24: Ürogenital sistem anomalisi olan hastaların malignitelere göre dağılımı

Ürogenital Sistem Anomalisi	n=22
Lenfomalar	4(%18.10)
SSS tm.	0
Nöroblastomlar	5(%22.72)
Sarkomlar	4(%18.10)
Böbrek tm.	3(%13.89)
Germ Hücreli tm.	4(%18.10)
Diğer tm.	2(%9.09)

Veriler n ve (%) olarak verilmiştir.

Kas iskelet sistemi anomalileri içerisinde skolyoz, pençe eli, sindaktili, simian çizgisi, sakral gamze, pes ekinovarus gibi anomaliler saptanmıştır. Bu anomalilerin %47'si (n=8) skolyozdur. Kas iskelet sistemi anomalilerinin malignite grubuna göre dağılımına bakıldığında anlamlı fark saptanmamıştır.

Tablo-25: Kas iskelet sistemi anomalilerinin dağılımı

n=506	
Kas İskelet Anomalisi	17(%7.31)
Skolyoz	8(%1.60)
Sindaktili	3(%0.60)
Pes Ekinovarus	2(%0.40)
Sakral Gamze	2(%0.40)
Simian Çizgisi	1(%0.20)
Pençe El	1(%0.20)

Veriler n ve (%) olarak verilmiştir.

Tablo-26: Kas iskelet sistemi anomalisi olan hastaların malignitelere göre dağılımı

n=15	
Kas İskelet Anomalisi	
Lenfomalar	4(%26.66)
SSS tm.	2(%13.34)
Nöroblastomlar	3(%20)
Sarkomlar	2(%13.34)
Böbrek tm.	0
Germ Hücreli tm.	1(%6.66)
Diğer tm.	3(%20)

Veriler n ve (%) olarak verilmiştir.

Diğer anomaliler olarak tanımlanmış gruba cilt lezyonları, doğumsal lekeler, kromozomal anomaliler ve diğer sınıflandırılmayan tüm anomaliler dahil edilmiştir. Bu grup anomalilerin çoğunluğunu %2.4 (n=12) ile sütlü kahve lekeleri ve %2 (n=10) ile nörofibromatozis oluşturmaktadır. Malignitelere göre dağılımına bakıldığında ise santral sinir sistemi tümörleri ile birlikteliği %50'dir (n=17) ve istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur.

Tablo-27: Diğer anomali grubunun dağılımı

	n=506
Diğer Anomaliler	37(%7.39)
Sütlü kahve lekesi	12(%2.40)
Nörofibromatozis	10(%2)
Konjenital Nevüs	3(%0.60)
Hemanjiom	3(%0.60)
Hemihiperplazi	2(%0.40)
Tuberoskleroz	2(%0.40)
Mental Retardasyon	2(%0.40)
Ataksi Telanjiektazi	1(%0.20)
Situs Inversus Totalis	1(%0.20)
Talasemi Major	1(%0.20)

Veriler n ve (%) olarak verilmiştir.

Tablo-28: Diğer anomali grubunda olan hastaların malignitelere göre dağılımı

Diğer anomaliler	n=34
Lenfomalar	5(%14.70)
SSS tm.	17(%50)
Nöroblastomlar	0
Sarkomlar	4(%11.78)
Böbrek tm.	3(%8.82)
Germ Hücreli tm.	2(%5.88)
Diğer tm.	3(%8.82)

Veriler n ve (%) olarak verilmiştir.

Hastaların %6.7'sinde (n=34) birden fazla anomali grubuna ait anomali olduğu saptanmıştır. Birden fazla anomalisi olan hastalar içerisinde 12'sinin SSS tümörü olduğu görülmüştür. Diğer altı malignite grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo-29).

Tablo-29: Anomali sayısının malignite türlerine göre dağılımı

Anomali Sayısı	Malignite						
	Lenfomalar n=37	SSS tm n=41	Nöro- Blastom n=19	Sarkomlar n=19	Böbrek tm n=18	Germ hücreli Tm. n=15	Diğer n=22
1	33 (%89.20)	29 (%70.70)	16 (%84.10)	14 (%73.70)	14 (%77.80)	11 (%73.40)	19 (%86.50)
2	4 (%10.80)	9 (%22)	1 (%5.30)	5 (%26.30)	4 (%22.20)	2 (%13.30)	1 (%4.50)
3	0	3 (%7.30)	1 (%5.30)	0	0	2 (%13.30)	1 (%4.50)
5	0	0	1 (%5.30)	0	0	0	1 (%4.50)

Veriler n ve (%) olarak verilmiştir.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Günümüze kadar yapılmış olan pek çok çalışma malignitesi olan hastalarda minor veya major anomali sıklığının arttığını göstermiştir. Bu konudaki ilk çalışmalar arasında gösterilen ve 1985 yılında Mehes ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, çocukluk çağında herhangi bir malignitesi olan 106 hasta minor anomaliler açısından değerlendirilmiş ve anomali sıklığının arttığı gösterilmiştir (22). 1997 yılında Narod ve arkadaşları, İngiltere’de solid tümörü olan 20.304 hastayı inceledikleri çalışmalarında, bu hastalarda genel nüfusa kıyasla daha sık konjenital anomali görüldüğünü bildirmişlerdir (2). Agha ve arkadaşları Kanada Konjenital Anomali Kayıt Sistemi’ne kayıtlı 45.200 anomalisi olan ve 45.200 anomalisi olmayan çocuğu değerlendirdikleri çalışmalarında anomalisi olan çocuklarda daha sık kanser görüldüğünü tespit etmişlerdir (23). Ülkemizde de Durmaz ve arkadaşları (24) yine benzer bulgular saptamışlardır.

Anomalileri olan hastalarda malignite sıklığının artmış olduğunu gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur. Bu kabul görmüş bir fikirdir. Anomali türü ve malignite türü arasındaki spesifik ilişkiyi araştıran çalışma sayısı ise kısıtlı kalmıştır. Bu çalışmadaki amacımız bu ilişkiyi aydınlayabilecek ipuçlarını yakalamaktır. Yüksek sıklıktaki minör anomalilerle çocukluk çağı kanserleri arasındaki ilişkiyi belirlemek, konjenital anomaliler ve kanser arasındaki ilişkiden sorumlu olan moleküler lezyonların ve patogenezin açığa çıkarılması için çok önemlidir.

Çalışmamızda çocukluk çağı solid tümör ve lenfoması olan 506 hasta incelenmiştir. Hastaların %33.6’sının herhangi bir anomaliye sahip olduğu görülmüştür. Wong-Siegel ve arkadaşları (25) 1.107 çocukluk çağı kanseri olan hastayı inceledikleri çalışmalarında kanserli çocuklarda konjenital anomali görülme oranını %13 olarak bildirmişlerdir. Narod ve arkadaşlarının çalışmasında anomalisi olan hastaların, çalışmaya katılanların %3.5’ini oluşturduğunu tespit etmiştir (2). Merks ve arkadaşları bu oranı %26.8 bulmuşlardır (26). Ülkemizde ise Mutafoğlu ve arkadaşlarının 573 lenfoma ve solid tümörü olan hastayı değerlendirdikleri çalışmalarında bu oran %12.7 iken, Durmaz ve arkadaşlarının 200 malignitesi olan

ve 200 sağlıklı çocuğu inceledikleri çalışmalarında toplam 262 hastanın anomalisi olduğunu saptamışlardır (24,27). Malignitesi olan hastalarda anomali oranlarına bakıldığında bu kadar farklı sonuçların çıkmış olması o bölgelerin sosyoekonomik durumlarına, beslenme alışkanlıklarına, genetik özelliklerine, çevresel teratojenlere maruziyet oranına bağlı değişmiş olabilir. Literatürle karşılaştırıldığında çalışmamızda saptanan anomali yüzdesinin ulusal ve uluslar arası yayınlarda bildirilen anomali oranından yüksek olduğu dikkati çekmektedir. Sadece bilgisayar kayıtları üzerinden yapılmış olan çalışmalarda bu oran düşük bulunmuşken bizim çalışmamızda da olduğu gibi hastalar anomaliler yönünden dikkatli muayene edildiğinde anomali görülme oranı daha yüksek bulunmuştur. Durmaz ve arkadaşlarının çalışması bulgumuzu destekler niteliktedir (27).

Çalışmamıza dahil olan 506 hastanın malignite dağılımına bakıldığında 135 (%27) hasta sayısı ile lenfomalar birinci sıradadır. Bunu 65 (%13) hasta ile SSS tümörleri ve 63 (%12) hasta ile germ hücreli tümörler takip etmektedir. Lenfoma ve SSS tümörü dağılımı, ülkemizde görülen çocukluk ağı malignitelerinin dağılımı ile uyumlu bulunmuştur (28).

2005 yılında Agha ve arkadaşlarının çalışmasında minör anomalisi olan çocuklar arasında görülen en sık kanser tipi hematolojik kanserler ve santral sinir sistemi tümörleridir. Anomalisi olan hastaların % 34.5'ini lösemiler, % 25.2'sini SSS tümörleri, %12.3'n ise lenfomalar oluşturmuştur (23). Çalışmamızda lenfoma ve solid tümör olan hastalar taranmış, lösemisi olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Diğer çalışmalara benzer şekilde anomalisi olan hastalarda en sık görülen malignite santral sinir sistemi tümörü iken lenfomalar ikinci sıradadır. Anomalisi olan 170 hastanın %23.5'inde santral sinir sistemi tümörü, %21.8'inde lenfoma saptanmıştır. Kalan hastalar ise diğer 5 malignite grubu arasında birbirine yakın oranda dağılmıştır (şekil-4).

Anomaliler ile birlikteliği en sık saptanan SSS tümörleri çalışmaya alınan 506 hastanın %12.84'n (n=65) oluşturmaktadır. SSS tümörüne sahip 65 hastanın %61.5'inin (n=40) herhangi bir anomali ile birlikte olduğu saptanmış olup bu oran diğer malignitelerin anomaliler ile birlikteliğine bakıldığında belirgin yüksektir (p:<0.01) (tablo-12). Bu grupta 40 hastada 51 farklı anomali saptanmıştır. Bu 51 anomalinin %41.17'si (n=21) göz, kulak, yüz, boyun anomalileri grubunda,

%33.3'ü (n=17) diğer anomaliler grubundandır. Diğer anomaliler grubunun içinde zaten hali hazırda tanımlanmış olan nörofibromatozis gibi maligniteler ile birlikteliği bilinen sendromlar bulunmaktadır. Bu bulgu var olan bilgiyi bir kez daha vurgulamışken göz, kulak, yüz, boyun anomalileri grubunda bu oranda yüksek beraberlik yakalanmış olması yeni bilgilere ufuk açmıştır. SSS tümörleri ve anomaliler arasında ilişki olduğu çalışmamız ile net bir şekilde ortaya konmuştur. Ülkemizde Durmaz ve arkadaşlarının (24) yapmış olduğu diğer bir çalışmada da benzer bulgular saptanmış olması çalışmamızı desteklemektedir.

Lenfomalar, anomali görülen 2. en sık malignite grubudur. Lenfomaların en çok hastaya sahip malignite grubunu oluşturduğu düşünülürse anomalisi var olan hastalar içerisinde de üst sırada olması şaşırtıcı değildir. Malignite grupları kendi içlerinde anomali varlığı açısından değerlendirildiğinde böbrek tümürlü hastaların %32.7'sinde, sarkomlu hastaların %32.2'sinde, nöroblastomlu hastaların %31.6'sında ve lenfomalı hastaların %27.4'ünde anomali olduğu görülmüştür (Tablo-12). Narod ve arkadaşlarının çalışmasında da Wilms tümörü, Ewing sarkomu, hepatoblastom ve gonadal germ hücreli tümörler gibi maligniteler ile anomali sıklığının arttığı tespit edilmiştir (2).

Anomalisi olan ve olmayan hastalar demografik özellikleri açısından karşılaştırıldığında, hastaların tanı yaşları ve annelerin doğumdaki yaşları arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Yapılan bir çalışma anomalisi olan hastaların %23.7'sinin 1 yaş altında tanı almış olduğunu ve bu sayının, anomalisi olmayıp 1 yaş altında tanı alan hastalardan 3 kat daha fazla olduğunu bildirmiştir (23). Knudson (29) sendromik hastalarda malignitelerin daha erken yaşlarda geliştiğini göstermiştir. Merks (30) de çalışmasında benzer bulgular bulmuş ve bu bulguya destek vermiştir. Bu durum anomalisi olan hastaların mevcut gen defektlerinin malignite oluşumuna daha erken yol açtığını gösterebilir veya anomalisi olan hastalar daha sık doktor kontrolüne geldikleri için daha erken tanı almış olabilirler.

Çalışmamıza dahil olan hastaların %55.3'ü erkek, %44.7'si kızdır. Anomalisi olan 170 hastanın da %55.8'i erkek, %44.2'si kızdır. Hem çalışma genelinde hem de anomalisi olan hastalara bakıldığında az bir oranla da olsa erkek cinsiyet daha fazladır. Wong-Siegel ve arkadaşları (25), Johnson ve arkadaşları (31) yaptıkları çalışmalarda erkek cinsiyetinde daha sık çocukluk çağı

kanseri ve daha çok beyin tümörü görüldüğünü vurgulamışlardır. Bizim çalışmamızda da benzer bulgular elde edilmiştir (Şekil-5).

Doğumdaki baba yaşlarına bakıldığında; anomalisi olan hastaların %25'inin, anomalisi olmayan hastaların ise %15'inin doğumdaki baba yaşının 35 yaş ve üzeri olduğu görülmüştür, bu bulgu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p:0.004). Ülkemizde 2009 yılında yapılmış olan Mutafoğlu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiştir (27).

Hastaların annelerinde ölü doğum veya düşük öyküsü olması, anomalisi olan grupta daha sık bulunmuşsa da istatistiksel bir fark yaratmamıştır.

2003 yılı Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması verilerine göre, akraba evliliği oranı, güney (%34.3) ve kuzey (%13.7) bölgelerdeki değişen oranlarla ortalama %22 olarak belirtilmiştir. 2016 yılı Kaplan ve arkadaşlarının (32) yaptıkları çalışmada ülkemizdeki akraba evliliği oranı %18.5 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada akraba evliliği olmayan ailelerin çocuklarında konjenital anomali görülme oranı %2, akraba evliliği olan ailelerde ise bu oran %9.3 olarak tespit edilmiştir. Çıtak ve arkadaşları yaptıkları çalışmada akraba evliliği oranını % 32.4 olarak bulmuştur (33). Hastanemiz Güney Marmara Bölgesi'nin en büyük hastanesi olup Balıkesir, Çanakkale gibi çevre illerden gelen hastalara da hizmet etmektedir. Çalışmamıza katılan hastalarda anne-baba akrabalığı insidansı %14.2'dir (n=72). Çalışmamızda bu oranı daha düşük bulamızın nedeni bölgenin eğitim düzeyi ve sosyokültürel değerlerine bağlı olabilir. Anne-baba akrabalığı olan 72 hastanın %37.5'inde anomali olduğu görülmüştür. Anomalisi olan hastalarda görülen akraba evliliği oranı, tüm hastalarda görülen akraba evliliği oranından daha siktir. Bu bulgu anomali oluşumunda genetik etkinin olduğunu desteklemektedir.

Hastalarımızın %28.1'inde akrabalarında kanser öyküsü mevcuttur. Bu oran ülkemizde yapılmış olan diğer çalışmalar ile benzerdir (24,27,33). Anomalisi olan ve olmayan hastalar, akrabalarda kanser görülme durumuna göre karşılaştırıldığında ise şaşırtıcı olarak anomalisi olmayan grupta akrabalarda kanser sıklığı belirgin olarak fazla saptanmıştır. Bu durum malignite gelişiminde, günümüz bilgi teknolojileri, telekomünikasyon, küresel ısınma ve sanayi gibi çevresel faktörlerin rolünün artmış olabileceğini düşündürmektedir. Benzer çevresel etkenlere maruz kalan ailelerde malignite sıklığı artmış olabilir.

Bu çalışmada ICD 10 versiyon 2016 bölüm 17 de yer alan organ sistemlerine göre anomaliler incelenmiştir. Hangi organ sistemindeki anomalilerin hangi malignite türü ile ilişkisi olduğu gösterilmeye çalışılmıştır. Çalışma grubunda SSS anomalisi olan hasta sayısı 22'dir (%4.34). En sık karşılaşılan SSS anomalisi 5 hasta ile makrosefalidir. Bunu 3 hasta ile korpus kallosum hipoplazisi ve yine 3 hasta ile serebral atrofi izlemektedir. SSS anomalisi en sık SSS tümörleri ile birliktelik göstermektedir. Bu grup için spesifik bir anomali türü ile malignite ilişkisi gösterilememiştir. Norwood ve arkadaşlarının 1984-2013 yılları arasında Washington'da çocukluk çağı malignitesi olan 4.590 çocuğu inceledikleri çalışmalarında SSS anomalisi olanlarda SSS tümörü riskinin arttığını göstermişlerdir (34). Agha ve arkadaşlarının (23) yaptıkları çalışmada, SSS anomalisi olan hastalarda en sık görülen kanser tipi %77.8 ile SSS tümörleridir, bu çalışma verilerimizi desteklemektedir. Ancak çalışmamızda hastaların %61.26'sında sistemde kayıtlı SSS görüntülemesi bulunmadığından anomalisi olan hastaların anomalileri yakalanamamış olabilir. Tüm hastaların SSS görüntülemesi mevcut olsa idi, diğer malignite türleri ile ilişkisi olup olmadığı daha net belirlenebilirdi. SSS embriyonik dönem boyunca gelişir ve doğumdan sonra da gelişmeye devam eder (35). Yapılmış olan önceki çalışmalarda da SSS anomalisi olan hastalarda SSS tümörü gelişme oranının artmış olduğunu gösterilmiştir (3,35,36). Sun ve arkadaşlarının (37) çalışmasında ise SSS anomalisi olan hastalarda kanser gelişim riskinin 6 kat arttığı saptanmıştır. SSS gelişim süresince oluşan en ufak bir anormallik malignite gelişimine yol açıyor olabilir. Schmidt ve arkadaşlarının 3.443 SSS tümörü olan hastayı inceledikleri çalışmalarında SSS tümörü gelişiminde doğum ağırlığının, başçevresinin, prematüritenin etkili olduğunu göstermişlerdir (38).

Göz, kulak, yüz, boyun anomalileri tüm hasta grubunda en sık görülen anomali grubudur. Hastaların %11.4'ünde herhangi bir göz, kulak, yüz, boyun anomalisi saptanmıştır. Hastaların %2.37'sinde ise birden fazla göz, kulak, yüz, boyun anomalisi saptanmıştır. Bu grupta en sık görülen anomali %6.3 ile kubbe damaktır. Bunu %2.8 ile düşük kulak, kepçe kulak gibi bir kulak anomalisi takip etmektedir. Bu anomali grubu en sık SSS tümörleri ve lenfomalar ile birliktelik göstermektedir. Durmaz ve arkadaşlarının (24) yaptıkları çalışmada benzer

şekilde en sık görülen anomali kubbe damaktır. Kulak anomalisi sıklığı da yüksek oranda bulunmuştur. Yine benzer şekilde bu iki anomalinin en sık birlikte bulunduğu anomalinin SSS tümörü olduğu görülmüştür. Bille ve arkadaşlarının (39) yaptığı farklı bir çalışmada benzer şekilde kubbe damak anomalisi ve SSS tümörünün birlikteliği gösterilmiştir.

Motegi ve arkadaşları (40) yaptıkları çalışmada retinoblastomlu hastaların kromozom 13q14 delesyonu olduğunu ve bu delesyonun aynı zamanda yüzde gelişim anomalisine yol açabileceğini bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise retinoblastomu olan hastalar incelendiğinde bu hastalarda yüz anomalisi saptanmamıştır. Çalışmamızda az sayıda retinoblastoma sahip hasta olduğundan bu birliktelik saptanmamış olabilir.

Çalışmaya katılan ve kardiyovasküler sistem görüntülemesi olan 214 hastadan %20.5'inde (n=44) kardiyovasküler sistem anomalisi saptanmıştır. En sık görülen kardiyovasküler anomali mitral valv prolapsusudur ve ekokardiyografi ile değerlendirilenlerin %5.6'sını (n=12) oluşturmaktadır. Bunu%4.2 oranında görülen (n=9) patent foramen ovale (PFO) izlemektedir. Mitral valv prolapsusu olan 12 hastanın 5'i lenfoma, 4'ü kemik sarkomudur. PFO'su olan 9 hastanın 4'ünde nöroblastom mevcuttur. Hasta sayısı az olduğundan bu birliktelikler hakkında karar vermek doğru değildir. Malignite grupları arasında kardiyovasküler sistem anomalisi açısından fark görülmesi de çoğu malignite grubunda kardiyovasküler sistem anomalisi görülme sıklığı artmıştır. Germ hücreli tümörü olan hastaların ekokardiyografisi olanlar içerisinde %35.7'sinde kardiyovasküler anomali saptanmıştır. Benzer şekilde böbrek tümörü olanların %31'inde kardiyovasküler anomali mevcuttur. Bulgumuzu destekler biçimde kardiyovasküler anomalileri olan hastalarda malignite sıklığının arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur (2,3,6). Stiller ve arkadaşlarının (41) yaptığı çalışmada, retinoblastomlu çocuklarda ventriküler septal defekt fazlalığı ve septal kusur ile Wilms tümörü arasında bir ilişki olduğunu gösterilmiştir. Ventriküler septal defekti olan hastalarda retinoblastom ve Wilms tümörü gibi malignitelerin birlikteliğini bildiren farklı çalışmalar da mevcuttur (7,22). Sun ve arkadaşlarının (37) çalışmasında kardiyovasküler anomalisi olan hastalarda 2.64 kat daha fazla kanser gelişim riski olduğu saptanmıştır. Gelişen kanserlerin ise daha çok lenfatik ve hematopoetik dokulardan kaynaklandığı

görülmüştür. Janitz ve arkadaşları (42) 591.235 çocuğu inceledikleri çalışmalarında anomali görülme oranını %4 olarak bulmuşlardır ve saptadıkları en sık anomali %30.2 oranı ile kardiyovasküler sistem anomalisidir. Kardiyovasküler anomalisi olan hastaların %8'inde malignite geliştiğini bildirmişlerdir. Çalışmamıza katılan tüm hastalarda kardiyovasküler görüntüleme olmasa da %66.4'ü ekokardiyografi ile değerlendirilmiştir. Kardiyovasküler görüntülemesi kayıtlarda bulunmayan hastaların görüntülemesi de yapılmış olsaydı farklı sonuçlar saptanabilirdi.

Hastalarımızın %3'ünde sindirim sistemi anomalisi saptanmıştır. Bu anomalilerin %2.8'i (n=14) aksesuar dalaktır. Sindirim sistemi anomalisi olan bu 14 hastanın 6'sında lenfoma görülmüştür. Kalan 8 hasta diğer anomali grupları arasında birbirine yakın oranda dağılmıştır. Agha ve arkadaşları (23), nöroblastomlu çocuklarda sindirim sistemi ve spina bifida gibi anomalilerin daha sık olduğunu bildirmişlerdir. Benzer şekilde Narod ve arkadaşları (2), Altmann ve arkadaşları (3), Foulkes ve arkadaşları (43), nöroblastomlu hastalarda sindirim sistemi anomalilerinin daha sık olduğunu desteklemişlerdir. Çalışmamız sindirim sistemi anomalileri ile bir malignite grubu arasında anlamlı bir ilişki gösterememiştir.

Hastaların %5.14'ünde (n=26) bir ürogenital anomali saptanmıştır. %1.8 (n=9) hasta ile en sık inmemiş testis görülmüştür. Ürogenital anomalilerin malignite türlerine göre dağılımında anlamlı fark görülmemiştir. Bjerger ve arkadaşlarının (44), Norveç ve İsveç halklarının sağlık kayıtlarını inceleyerek 5.2 milyon çocuk ile yaptığı çalışmalarında üriner sistem anomalileri olan hastalarda böbrek ve testiküler kanser insidansının artmış olduğunu göstermişlerdir. Wilms tümörünün genitoüriner anomaliler ile birlikteliğini gösteren başka çalışmalar olsa da çalışmamızda anlamlı fark saptanmamıştır (45). Ancak birden fazla genitoüriner anomalisi olan hastalardaki malignitelerin Wilms tümörü veya germ hücreli tümör grubunda olduğu görülmüştür.

Kas iskelet sistemi anomalisi olan hastalar %7.3'tür (n=17). Bu hastalarda en sık skolyoz ve sindaktili saptanmıştır. Çalışmamızdaki bu hastaların malignite grupları arasında dağılımında fark saptanmamıştır. Agha ve arkadaşlarının

çalışmasında ise kas iskelet sistemi anomalilerinin belirgin olarak lenfoma, kemik tümörü ve germ hücreli tümörlerle daha sık görüldüğü tespit edilmiştir (23).

Diğer anomaliler grubunda belirli bir organ sistemine dahil olmayan yapısal, anomaliler değerlendirilmiştir. Hastalarımızın %7,39'unda (n=37) bu gruba dahil olan herhangi bir anomali saptanmıştır. En sık %2.4 ile sütlü kahve lekeleri tespit edilmiştir. Nörofibromatozis %2 ile ikinci sıradır. Diğer anomaliler grubuna dahil olan 34 hastanın 17'sinde SSS tümörü saptanmıştır. Diğer maligniteler arasında dağılımında anlamlı fark saptanmamıştır. Nörofibromatozisi olan hastalarda SSS tümörü riskinin artmış olduğu hali hazırda bilinen bir gerçektir.

Merks ve arkadaşlarının (26) yaptığı, 1073 kanser tanısı olan hastanın değerlendirildiği çalışmada %3.9 oranında tanımlanmış genetik sendromu olan kanserli hasta olduğu saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da nörofibromatozis, tuberoskleroz, ataksi telenjektazi gibi nörokutan sendromları olan toplam 13 hasta mevcuttur ve tüm çalışma grubunun %2.5'ini oluşturmaktadır.

Çalışmamızda rutin kontrole gelmiş olan poliklinik hastaları, anomaliler yönünden ayrıntılı incelenerek basit fizik muayene ile saptanabilecek anomaliler ayrıntılı taranmıştır. Ancak fizik muayene ile tespit edilemeyecek diğer anomalilerle ilgili veriler, hasta dosyalarının geriye dönük olarak taranması ile elde edildiğinden bazı anomaliler atlanmış olabilir. SSS ve kardiyovasküler sistem görüntülemeleri olmayan hastalarımız mevcuttur. Bu durum çalışmamızın en büyük kısıtlayıcısıdır ve malignite-anomali türü arasında bağlantı kurulmasını engellemiş olabilir. Çalışmamızda saptamış olduğumuz en sık anomali türü olan göz, kulak, yüz, boyun anomalilerinin fizik muayene ile saptanmış olması ve muayene ile tespit edilemeyen anomalilerin daha az saptanmış olması çalışmamızın kısıtlılığını destekler niteliktedir. Hastaların tüm organ sistemleri ayrıntılı olarak değerlendirilebilseydi daha fazla anomali türü saptanabilirdi.

Bunun yanında pek çok çalışmada olduğu gibi bizim çalışmamızda da anomalili hasta sayısının yetersiz oluşu malignite-anomali ilişkisini açıklamakta yetersiz kalmıştır. Hastalarda majör ve minör, tüm anomaliler tarandığından sağlıklı bir kontrol grubu değerlendirilememiştir. Kontrol grubu çalışmaya dahil edilseydi SSS sistemi, kardiyovasküler sistemi, gastrointestinal sistem gibi fizik muayene ile anomalileri tespit edilemeyecek organ sistemlerinin taraması

yapılamayacak dolayısı ile net bir karşılaştırma olmayacaktı. Bu nedenle çalışmada sağlıklı kontrol grubu mevcut değildir; farklı malignite grupları birbirinin kontrol grubunu oluşturmuştur. Yapılmış olan pek çok çalışmada kanserli hastalarda anomali sıklığının kontrol gruplarına göre fazla olduğu gösterilmiştir (26,46-49). Rankin ve arkadaşları yaptıkları çalışmada anomalisi olan çocukların, anomalisi olmayan çocuklara oranla 3 kat daha sık kanser geliştirdiğini saptamışlardır (5). Norwood ve arkadaşları da yaptıkları çalışmalarında anomalisi olanlarda malignite görülme sıklığının arttığını belirtmişlerdir (34).

Ülkemizde konjenital anomalili hasta verilerinin ayrıntılı kayıt edildiği bir veri tabanı bulunmamaktadır. Tunçbilek ve arkadaşlarının (50) yaptıkları, 1993-1994 yılları arasında 22 fakülte hastanesinin katıldığı çalışmada konjenital anomali sıklığını %3.65 olarak bulunmuştur. Tomatir ve arkadaşlarının (51) 2009 yılında Denizli ilinde 63.159 çocuğu inceledikleri çalışmalarına anomalisi olan hasta oranını %0.29 olarak bulmuşlardır. En sık saptadıkları anomali türü SSS'ne ait anomalilerdir. Bu çalışmada hasta sayısı oldukça yüksektir ancak çok geniş bir bölgede çok fazla katılımcı ile yapılan bir çalışma olduğundan veri toplanırken kayıplar olmuş olabileceği düşünülmüştür. Dursun ve arkadaşlarının (52) yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatan 1024 yenidoğanı inceledikleri çalışmalarında anomalisi olan hastaların çalışma grubuna oranını %13.7 olarak belirtmişlerdir. Bu kadar farklı sonuçların çıkması çalışmaların yapıldıkları bölgelerdeki sosyoekonomik, çevresel ve etnik faktörlere bağlı olabilir.

Yurtdışında yapılmış olan bazı çalışmalarda ise ülkelerin veri tabanları geriye dönük taranarak anomalisi olan hastalar malignite gelişimi açısından takip edilmiş ve çok daha geniş çalışma grupları oluşturulmuştur (3-5,36,43). van Rooij ve arkadaşlarının (53) yapmış olduğu çalışmada Hollanda da oluşturulmuş bir veri tabanı sistemi ile bu sisteme kayıtlı tüm ailelerin öz ve soygeçmişleri kaydedilmiş, ailelerden onamlar alınarak DNA örnekleri alınmıştır. Anomalisi olan hastaların gen örnekleri incelenerek bu anomaliye yol açan gen defektleri tespit edilmeye çalışılmıştır. Ülkemizde de oluşturulacak olan bir veritabanı sistemi ile anomali-malignite ilişkisi daha net gösterilebilir. Bu konuda daha ayrıntılı çalışmalar yapılabilir.

Çocukluk çağı kanserlerinin az görülmesi ve anomalilerin geniş çeşitliliği nedeniyle, spesifik kanser türleri ve anomaliler arasındaki ilişkiyi incelemek oldukça zordur. Radyasyona maruz kalma, ebeveynlerin mesleki maruziyeti ve prenatal maruz kalınan durumlar gibi çocukluk çağı kanserleri için muhtemel bazı risk faktörleri ile ilgili veriler eksiktir. Çocukluk çağındaki kanserler için bilinen bu risk faktörlerine kıyasla, konjenital anomaliler çocuklarda kanser oluşumunun açıklanmasında önem arz etmektedir. Kanada'da yapılan bir çalışmada, çocuklarda teşhis edilen kanserlerin %6-10'unun bu konjenital anomallilerden kaynaklanabileceği sonucuna varılmıştır (23).

Birçok "kansere eğilimli" konjenital malformasyon daha önce tanımlanmıştır. Mevcut bilgilere dayanarak, belirli bir gen içerisinde mutasyona sahip olan kişiler, muhtemelen çevresel mutajenlere karşı daha hassastırlar. Farklı genetik faktörler ile çevresel faktörler arasındaki etkileşim kalıtsal genetik yatkınlıkları olan kişinin kanseri nasıl geliştireceğini, hangi kanser tipini geliştireceğini ve hastalığın başlangıcında hastanın yaşını belirlemede çok önemli olacaktır.

Sonuç olarak; anomaliler ve maligniteler arasında bir ilişki olduğu açıktır. Kanser gelişiminde ve özellikle embriyolojik gelişim evreleri sırasında gelişen konjenital anomalilerde rol alan genlerle ilgili yapılacak olan ileri çalışmalar değerli bilgiler sağlayabilir. Bu alanda yapılacak çok daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır. Çalışmamızın ileride tanımlanabilecek olan malignite anomali ilişkilerine katkıda bulunacağını düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Kutluk T. Çocukluk Çağı Kanserlerinin Epidemiyolojisi. Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci 2009;5(4):1-8.
2. Narod SA, Hawkins MM, Robertson CM, Stiller CA. Congenital anomalies and childhood cancer in Great Britain. Am J Hum Genet. 1997;60:474-85.
3. Altmann AE, Halliday JL, Giles GG. Associations between congenital malformations and childhood cancer. A register based case-control study. Br J Cancer. 1998;78:1244-9.
4. Mann JR, Dodd HE, Draper GJ, et al. Congenital abnormalities in children with cancer and their relatives: results from a case-control study. Br J Cancer. 1993;68:357-63.
5. Rankin J, Silf KA, Pearce MS, Parker L, Ward Platt M. Congenital anomaly and childhood cancer: a population-based, record linkage study. Pediatr Blood Cancer. 2008;515:608-12.
6. Carozza SE, Langlois PH, Miller EA, Canfield M. Are children with birth defects at higher risk of childhood cancers. Am J Epidemiol. 2012;175:1217-24.
7. Mili F, Khoury MJ, Flanders Wd, Greenberg RS. Risk of childhood cancer for infants with birth defects. I. A record linkage study, Atlanta, Georgia 1968-1988. Am J Epidemiol. 1993;137:629-38.
8. Milli F, Lynch CF, Khoury MJ, Flanders WD, Edmonds LD. Risk of childhood cancer for infants with birth defects. II. A record linkage study, Iowa, 1983-1989. Am J Epidemiol. 1993;137:639-44.
9. World Health Organization. Congenital Anomalies. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs370/en/>
10. Hall JG. Developmental defect in stillborn and newborn infants. In: Dimmick JE, Kalousek DK; editors. Developmental Pathology of the Embryo and Fetus. Philadelphia: JB. Lippincott company; 1992; p:111-142.
11. Keeling JW, Boyd PA. Congenital malformations, prenatal diagnosis and fetal examination. In: Keeling JW, editor. Fetal and Neonatal Pathology. 2nd ed. London: Springer-Verlag; 1992; p:31-5.
12. Horn LC, Langner A, Stiehl P, Wittekind C, Faber R. Identification of the causes of intrauterine death during 310 consecutive autopsies. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2004;15;113(2):134-8.
13. Merks JHM, vanKarnebeek CDM, Caron HN, Hennekam RCM. Phenotypic abnormalities: terminology and classifications. Am J Med Genet. 2003;123A:211-30.
14. Leppig KA, Werler MM, Cann CI, et al. Predictive value of minor anomalies. I. Association with major malformations. J Pediatr 1987;110:531-7.
15. Corsele G, Giuffre M. Congenital Malformations. J Matern Fetal Neonatal Med. 2012;25:25-9.
16. Bacino CA. Approach to congenital malformations. <http://cursoenarm.net/UPTODATE/contents/mobipreview.htm?31/16/32000?source=HISTORY>
17. Solomon BD, Baker LA, Bear KA, et al. An approach to the identification of anomalies and etiologies in neonates with identified or suspected VACTERL

- (vertebral defects, anal atresia, tracheo-esophageal fistula with esophageal atresia, cardiac anomalies, renal anomalies, and limb anomalies) association. *J Pediatr* 2014;164:451-7.
18. Connor JM, Ferguson-Smith MA. *Essential Medical Genetics*. London, Blackwell Scientific Publications 6nd edition, 1997; 178-84.
 19. Ruteshouser EC, Huff V. Familial Wilms tumor. *Am J Genet C Semin Med Genet*. 2004;129C(1):29-34.
 20. Nishi M, Miyake H, Takeda T, Hatae Y. Congenital malformations and childhood cancer. *Med Pediatr Oncol*. 2000;34:250-4.
 21. Botto LD, Flood T, Little J, et al. Cancer risk in children and adolescents with birth defects: a population-based cohort study. *Plos ONE*. 2013;8:e69077.
 22. Mehes K, Singer E, Plüss HJ, Müller HJ, Stalder G. Increased prevalence of minor anomalies in childhood malignancy. *Eur J Pediatr*. 1985;144:243-9.
 23. Agha MM, Williams JI, Marrett Loraine, To T, Zipursky A, Dodds L. Congenital abnormalities and childhood cancer. A cohort record-linkage study. *Cancer*. 2005;103:1939-48.
 24. Durmaz A, Durmaz B, Kadioglu B, et al. The association of minor congenital anomalies and childhood cancer. *Pediatr Blood Cancer*. 2011;56:1098-102.
 25. Wong-Siegel JR, Johnson KJ, Gettinger K, et al. Congenital neurodevelopmental anomalies in pediatric and young adult cancer. *Am J Genet*. 2017;173A:2670-9.
 26. Merks JHM, Özgen HM, Koster J, et al. Prevalence and patterns of morphological abnormalities in patients with childhood cancer. *JAMA*. 2008;299:61-9.
 27. Murat G, Boztaş G. *Türkiye Kanser İstatistikleri*. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. 2014.
<http://kanser.gov.tr/Dosya/kayitcilik/2009kanseraporu.pdf>
 28. Mutafoğlu-Uysal K, Güneş D, Tüfekçi Ö, et al. The incidence of the congenital malformations in children with cancer. *Turk J Pediatr*. 2009;51:444-52.
 29. Knudson AG Jr. Mutation and cancer: Statistical study of retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1971;68:820-3.
 30. Merks JHM, Caron HN, Hennekam RCM. High Incidence of malformation syndromes in a series of 1073 children with cancer. *Am J Med Genet*. 2005;134A:132-43.
 31. Johnson KJ, Cullen J, Barnholtz-Sloan JS, et al. Childhood brain tumor epidemiology: A brain tumor consortium review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014;23(12):2716-36.
 32. Kaplan S, Pınar G, Kaplan B, et al. The Prevalence of Consanguineous Marriages and Affecting Factors in Turkey: A National Survey. *J. Biosoc. Sci*. 2016;48:616-30.
 33. Citak FE, Polat S, Citak EC. Minor anomalies in childhood lymphomas and solid tumors. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2013;35:42-5.
 34. Norwood MS, Lupo PJ, Chow EJ, et al. Childhood cancer risk in those with chromosomal and non-chromosomal congenital anomalies in Washington State: 1984-2013. *PLOS ONE*. 2017;12(6):e0179006.

35. Rice D, Barone S. Critical periods of vulnerability for the developing nervous system: evidence from humans and animal models. *Environ Health Perspect* 2000;108 Suppl 3:511-33.
36. Windham GC, Bjerkdal T, Langmark F. A population based study of cancer incidence in twins and in children with congenital malformations or low birth weight, Norway, 1967-1980. *Am J Epidemiol* 1985;121:49-56.
37. Sun Y, Overvad K, Olsen J. Cancer risks in children with congenital malformations in the nervous and circulatory system-A population based cohort study. *Cancer Epidemiol*. 2014;38:393-400.
38. Schmidt LS, Schüz J, Lahteenmaki P et al. Fetal Growth, Preterm Birth, Neonatal Stress and Risk for CNS Tumors in Children: A Nordic Population and Register Based Case Control Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010;19(4):1042-52.
39. Bille C, Winther JF, Bautz A, et al. Cancer risk in persons with oral cleft-A population-based study of 8,093 cases. *Am J Epidemiol* 2005;161:1047-55.
40. Motegi T, Kaga M, Yanagawa Y, et al. A recognizable pattern of the midface of retinoblastoma patients with interstitial deletion of 13q. *Hum Genet*. 1983;64:160-2.
41. Stiller CA, Lennox EL, Kinnier-Wilson LM. Incidence of cardiac septal defects in children with Wilms tumour and other malignant disease. *Carcinogenesis*. 1987;8:129-32.
42. Janitz AE, Neas BR, Campbell JE, et al. Childhood cancer in children with congenital anomalies in Oklahoma, 1997 to 2009. *Birth Defects Res Part A, Clin Mol Teratol*. 2016;106:633-42.
43. Foulkes WD, Buu PN, Filiatrault D, et al. Excess of congenital abnormalities in French-Canadian children with neuroblastoma: a case series study from Montreal. *Med Pediatr Oncol*. 1997;29:272-9.
44. Björge T, Cnattingius S, Lie RT, Tretli S, Engeland A. Cancer risk in children with birth defects and in their families: a population based cohort study of 5.2 million children from Norway and Sweden. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008;17(3):500-6.
45. Miller RW, Fraumeni JF, Manning MD. Associations of Wilm's tumour with aniridia, hemihypertrophy and other congenital abnormalities. *N Engl J Med*. 1964;207:922-7.
46. Menegaux F, Olshan AF, Reitnauer PJ, Blatt J, Cohn SL. Positive Association between congenita anomalies and risk of neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2005;45:649-55.
47. Johnson KJ, Ross JA, Poynter JN, et al. Pediatric germ cell tumors and congenital abnormalities:a Children's Oncology Group study. *Pediatr Blood Cancer*. 2010;55:95-9.
48. Fisher PG, Reynolds P, Behren JV, et al. Cancer in children with nonchromosomal Birth Defects. *J Pediatr*. 2012;160:978-83.
49. Mehes K, Kajtar P, Sandor G, et al. Excess of mild errors of morphogenesis in childhood lymphoblastic leukemia. *Am J Med Genet* 1998;75:22-7.
50. Tunçbilek E, Boduroğlu K, Alikışıoğlu M. Results of the Turkish Congenital Malformation Survey. *Turk J Pediatr*.1999;41(3):287-97.

51. Tomatır AG, Demirhan H, Sorkun HÇ, et al. Major congenital anomalies: in a five-year retrospective regional study in Turkey. Genet. Mol. Res. 2009;8(1):19-27.
52. Dursun A, Zenciroglu, Hakan N, et al. Distribution of congenital anomalies in a neonatal intensive care unit in Turkey. J Matern Fetal Neonatal Med. 2013;27(10):1069-74.
53. Van Rooij IALM, van der Zanden LFM, Bongers EMHF et al. AGORA, a Data and Biobank for Birth Defects and Childhood Cancer. Birth Defects Res. Part A Clin Mol Teratol. 2016;106:675-84.



KISALTMALAR

- BT** : Bilgisayarlı Tomografi
- CHARGE** : Kolobom, kardiyak anomaliler, koanal atrezi, mental retardasyon, genitüriner anomaliler, kulak anomalileri
- CMV** : Sitomegalovirüs
- DSÖ** : Dünya Sağlık Örgütü
- EBV** : Ebstein Barr Virüs
- HIV** : İnsan immün yetmezlik virüsü
- ICD** : International Classification of Disease
- MR** : Manyetik Rezonans
- MVP** : Mitral valv prolapsusu
- PFO** : Patent foramen ovale
- SSS** : Santral Sinir Sistemi
- TORCH** : Toksoplazma, rubella, sitomegalovirüs, herpes virüs, sifiliz
- WAGR** : Wilms tümörü, Aniridi, Genitüriner anomali, Nöromotor gerilik
- VACTERL** : Vertebral anomaliler, anal atrezi, kardiyak anomaliler, trakeaözefageal fistül, renal anomaliler, ekstremitte anomalileri
- VZV** : Varisella Zoster Virüs

TEŞEKKÜR

Öncelikle tezimi hazırlamamda bana yardımcı olan tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Betül Sevinir'e teşekkürlerimi sunarım. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda çalıştığım süre boyunca eğitimimde emeği geçen tüm hocalarıma, tüm çalışma arkadaşlarıma ve yandal uzmanlarıma ve son olarak da beni bugünlere getiren, maddi ve manevi desteğini hiçbir zaman esirgemeyen kıymetli annem Türkan Kara, babam Mustafa Kara ve ağabeyim Caner Kara'ya teşekkür ederim. Ayrıca asistanlık sürecimin son yıllarında yanımda olan, asistanlığın getirdiği stresi benimle paylaşan, kendisi de aynı dönemlerden geçtiği için belki de beni en çok anlayan kişi olan eşim Enes Turan'a teşekkür ederim.

ÖZGEÇMİŞ

Cansu TURAN

KİŞİSEL BİLGİLER

Doğum yeri : Bornova, İzmir
Doğum tarihi : 20/05/1988
E-posta : cansukara@gmail.com
Telefon : 0507 373 92 00

EĞİTİM BİLGİLERİ

1994 - 1995 Yeşilyurt İlkokulu – Karabağlar / İzmir
1995 - 2002 Salih İşgören İlköğretim Okulu – Alsancak / İzmir
2002 - 2006 İzmir Atatürk Lisesi – Alsancak / İzmir
2006 - 2012 Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
2012 - 2012 Kuluncak Toplum Sağlığı Merkezi, Devlet Hizmet Yükümlülüğü
2013 - 2013 Şevket Yılmaz Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları kliniğinde uzmanlık eğitimi
2013 - 2017 Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları kliniğinde uzmanlık eğitimi

BİLİMSEL YAYINLARI

A. SCI, SCI-Expanded Kapsamında İndekslenen Dergilerde Yayınlanmış Makaleler

B. Diğer İndeksler Tarafından Taranan Uluslararası Dergilerde Yayınlanmış Makaleler

C. Ulusal Dergilerde Yayınlanmış Makaleler

1. Arzu Ekici, **Cansu Kara**, Özlem Özdemir, Aynur Küçükçongar, Hamide Melek. “Yürüyemeyen Ondokuz Aylık Bir Hastada Düşünülmesi Gereken Bir Tanı: SMA Tip II”, Klinik araştırma, Bozok Tıp Dergisi 2014;4(2):75-77
2. Bayram Ali Dorum, **Cansu Kara**, Özlem Özdemir, Sevil Dorum. Seckel sendromu: Nadir bir olgunun sunumu. J Kartal TR 2016;27(1):88-90

D. Uluslararası Kongrelerdeki Poster Sunumları:

1. Okan Akacı, Osman Dönmez, Berfin Uysal, Orçun Oral, **Cansu Kara**, Mercan Çelenk, Ayfer Meydan. “Extracorporeal Treatment in Childhood Intoxications; 16 Years of Experience” 48. European Society for Pediatric Nephrology meeting.

E. Ulusal Kongrelerdeki Poster Sunumları:

1. Okan Akacı, Berfin Uysal, Osman Dönmez, Fatma İrioğlu, **Cansu Kara**, Özlem Erten. “Henoch-Schönlein Vaskülit ve Skrotal Tutulum; Olgu Sunumu” 10.Uludağ Pediatri Kış Kongresi
2. Okan Akacı Osman Dönmez, Berfin Uysal, Orçun Oral, **Cansu Kara**, Ahmet Gülen. “Çocukluk Çağı Zehirlenmelerinde Ekstrakorporeal Tedavi:16 Yıllık Deneyim” 11.Uludağ Pediatri Kış Kongresi
3. Metin Demirkaya, Salih Güler, Betül Sevinir, **Cansu Turan**, Erdal Eren, Nizamettin Kılıç. “Atipik Prezantasyon ve Yerleşimli Germ hücreli Tümör: Olgu Sunumu” 12.Uludağ Pediatri Kış Kongresi
4. Elif Söbü, **Cansu Turan**, Özgecan Demirbaş, Erdal Eren, Halil Sağlam, Ömer Tarım. “Adölesan Dönemde Müllerian Anomalisi Olan Olguların Değerlendirilmesi” 13.Uludağ Pediatri Kış Kongresi
5. **Cansu Turan**, Birol Baytan, Melike Sezgin Evim, Adalet Meral Güneş. “Adölesan Dönemde Eritrositozisi Olan Olguların Değerlendirilmesi” 53. Türk Pediatri Kongresi