



**FATİH ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**4-12 AYLIK SAĞLIKLI BEBEKLERDE BESLENME ŞEKLİNİN
TİMUS BOYUTUNA OLAN ETKİSİNİN ULTRASONOGRAFİK
OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Aysun YAKUT CENGİZ

ANKARA-2012



**FATİH ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**4-12 AYLIK SAĞLIKLI BEBEKLERDE BESLENME ŞEKLİNİN
TİMUS BOYUTUNA OLAN ETKİSİNİN ULTRASONOGRAFİK
OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Aysun YAKUT CENGİZ

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Banu ÇAKIR

ANKARA-2012

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimi aldığım Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinin gelişmesine önemli katkıları bulunan Dekanımız Prof. Dr. M. Ramazan YİĞİTOĞLU ve Başhekimimiz Prof. Dr. Mikdat BOZER'e,

Radyoloji eğitimimizi yönlendirerek yetişmemizi sağlayan Radyoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Gülçin DİLMEN ve Prof. Dr. Mehmet TEKŞAM'a,

Değerli fikirleri ile tezimi hazırlamama yardımcı olan tez danışmanım Doç. Dr. Banu ÇAKIR'a,

Eğitimimizde katkılarını esirgemeyen Anabilim Dalımızın değerli öğretim üyeleri Doç. Dr. Aslı KÖKTENER, Yrd. Doç. Dr. Kayıhan AKIN, Yrd. Doç. Dr. İsmail KIRBAŞ, Yrd. Doç. Dr. Dilek KÖSEHAN ve Uzman Dr. Alper BOZKURT'a,

Hasta grubunun temininde yardımlarını esirgemeyen Pediatri Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Yrd. Doç. Dr. Ayşe Esra YILMAZ'a

Beraber görev yaptığım asistan arkadaşlarıma,

Birlikte çalıştığımız Radyoloji Anabilim dalı teknisyen ve sekreterlerine,

Uzmanlık eğitimim boyunca ve çalışmalarım sırasında bana desteklerini esirgemeyen eşim Dr. Kıvanç CENGİZ'e, biricik kızım Ece 'ye teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Aysun YAKUT CENGİZ

2012

ÖZET

Timus ön mediastende yerleşmiş, T hücrelerinin diferansiyasyon ve maturasyonunda rol oynayan önemli bir lenfoid organdır. Boyutları birçok fizyolojik ve patolojik süreçten etkilenir. Yenidoğanlarda, infantlarda ve iki yaşa kadar olan çocuklarda timus ultrasonografi (US) ile kolaylıkla görüntülenebilir. US timusu incelemede kolay, ucuz ve güvenilir bir yöntemdir.

Timus boyutlarının immünolojik etkilerinin fark edilmesi ile timik involüsyon sürecine etki etmesi muhtemel faktörler araştırılmaya başlanmıştır. Bizde çalışmamızda timus boyutuna etki eden faktörlerden biri olarak kabul edilen beslenmenin, özellikle ek gıda başlama zamanının, timus boyutuna etkisini araştırmayı amaçladık.

Çalışmamıza 4-12 ay arası rutin periyodik muayene için hastanemize başvuran ve ailelerinden bilgilendirilmiş onam formu alınan 110 sağlıklı bebeği US ile timus boyutunu ölçmek üzere dahil ettik.

Çalışmamızda, istatistiki anlamlılığa ulaşmamış olsa da, sonuçlarımız anne sütü ile beslenmenin timusun involüsyonunu yavaşlatıyor olabileceğini, ek gıda ve mama ile beslenmenin ise süreci hızlandırıyor olabileceğini düşündürmektedir.

Normal ve patolojik timusun belirlenmesinde timusun boyutu önemli bir parametre olduğundan bu boyutu etkilemesi muhtemel yaş, cinsiyet, beslenme şekli, boy, doğum ağırlığı gibi değişkenlerin etkilerinin bilinmesi timus boyutları normalden farklı olan bebeklere gereksiz, zahmetli hatta sternotomi gibi travmatik ileri tetkiklerin yapılmasını önleyecektir.

SUMMARY

Thymus is a lymphoid organ located in the anterior mediastinum and has important functions in T-cell differentiation and maturation. The size of the thymus is influenced by many physiological and pathological processes. In newborns, infants and children under two years of age thymus can easily be examined by ultrasonography. Ultrasonography is an easy, cheap and reliable method for examination of the thymus.

As the correlation between thymus size and immunological capacity is recognized, the factors influencing the thymic involution began to be searched. Our aim in this study is to investigate the effect of feeding method, especially the time to start the complementary food on the thymus size.

One hundred and ten healthy babies between 4-12 months of age and admitted to our hospital for routine periodic examination and whose parents agreed to sign the informed consent form were enrolled in our study for ultrasonographic examination of their thymus.

Although statistical significance was not obtained our results point out that breast feeding may decelerate the thymic involution and feeding with formula and complementary food may accelerate the process.

Since size of the thymus is an important parameter for distinguishing normal and pathological thymus, being aware of the effects of the factors that may influence the thymic size such as age, sex, feeding method, height, birth weight is important. By this means it can be possible to prevent the children with abnormal thymic sizes going unnecessary, difficult and traumatic examinations such as sternotomy.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR	i
ÖZET	ii
SUMMARY	iii
İÇİNDEKİLER	iv
SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ	vii
TABLolar VE GRAFİKLER DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER VE FİGÜRLER DİZİNİ	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. TİMUS	3
2.1.1. Timus Embriyolojisi	3
2.1.2. Timus Histolojisi	4
2.1.3. Timus Anatomisi	5
2.1.4. Timus Fizyolojisi	7
2.1.5. Timusun Görüntüleme Yöntemleri	8
2.1.5.1. Konvansiyonel Radyoloji	8
2.1.5.2. Ultrasonografi	9
2.1.5.3. Bilgisayarlı Tomografi	11
2.1.5.4. Manyetik Rezonans Görüntüleme	12
2.1.5.5. Sintigrafi	12
2.1.5.6. Pozitron Emisyon Tomografisi	12
2.1.6. Timus Patolojileri	13

2.2. BESLENME.....	14
2.2.1. İnfantta Beslenme Şekil ve Dönemleri	14
2.2.1.1. Anne Sütü ile Beslenme.....	15
2.2.1.2. Formüller ile Beslenme	17
2.2.1.3. Ek Besinlere Geçiş “Weaning” Dönemi	18
2.3. ULTRASONOGRAFİ.....	20
2.3.1. Tarihçesi	20
2.3.2. Tanımı, Elde Edilmesi ve Bazı Teknik Özellikleri	20
2.3.2.1. Akustik İmpedans	22
2.3.2.2. Sesin Şiddeti (Akustik İntensite)	22
2.3.2.3. Atenüasyon	22
2.3.2.4. Ses demet yapısı ve uzanımı.....	23
2.3.2.5. Fokoslama	23
2.3.2.6. Rezolüsyon.....	24
2.3.3. Ultrases İle Madde Arasındaki Etkileşim.....	24
2.3.3.1. Yansıma (Refleksiyon):	24
2.3.3.2. Kırılma (Refraksiyon).....	25
2.3.3.3. Soğrulma (Absorbsiyon).....	25
2.3.4. Ultrason Cihazının Yapısı	25
2.3.5. Transduser ve Yapısı	26
2.3.6. Ultrasonda Görüntü Metodları	27
2.3.7. B-mod US de Yeni Yöntemler	28
2.3.7.1. Uzaysal (Spasyal Compound Görüntüleme).....	28
2.3.7.2. Geniş FOV Görüntüleme	28
2.3.7.3. Doku Harmonik Görüntüleme	28

3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	29
3.1. OLGU SEÇİMİ.....	29
3.2. İNCELEME YÖNTEMİ.....	30
3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	30
4. BULGULAR.....	32
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	42
6. KAYNAKLAR	52

SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ

US : Ultrasonografi

DSÖ : Dünya Sağlık Örgütü

Tİ : Timik İndeks

MHC : Major histokompatibilite kompleksi

BT : Bilgisayarlı Tomografi

MRG : Manyetik Rezonans Görüntüleme

PET : Pozitron Emisyon Tomografisi

FDG : Florodeoksiglukoz

MHz : Megahertz

FOV : Field of View

TABLolar VE GRAFİKLER DİZİNİ

Tablo 1. Yaş Gruplarına Göre Bebeklerin Demografik ve Antropometrik Özellikleri ve Timik İndeks Düzeyleri	32
Tablo 2. Yaş Gruplarına Göre Bebeklerin Beslenme Şekilleri Yönünden Dağılımı	34
Tablo 3. Yaş Grupları İçerisinde Cinsiyete Göre Timik İndeks Düzeyleri	36
Tablo 4. Yaş Grupları İçerisinde Bebeklerde Beslenme Durumlarına Göre Timik İndeks Düzeyleri	37
Tablo 5. Yaş Grupları İçerisinde Bebek Doğum Ağırlığı, Boy Uzunluğu, Vücut Ağırlığı ve Baş Çevresi ile Timik İndeks Arasındaki Korelasyon Katsayıları ve Önemlilik Düzeyleri.....	39
Tablo 6. Her Bir Yaş Grubu İçerisinde Timik İndeks Üzerinde Etkili Olabilecek Faktörlerin Çoklu Değişkenli Doğrusal Regresyon Analizine Göre Birlikte Etkilerinin İncelenmesi	41
Grafik 1. Yaş Gruplarına Göre TİMİK İndeks Düzeylerinin Dağılımı.....	34
Grafik 2. Yaş Gruplarının beslenme şekline göre dağılımı.....	35

ŞEKİLLER VE FİGÜRLER DİZİNİ

Şekil 1.	Timus anatomisi.....	5
Figür 1.	Timik yelken işareti	9
Figür 2.	Timusun suprasternal yaklaşımla aksiyal planda ultrasonografik görünümü	10
Figür 3.	Suprasternal yaklaşımla timusun transvers uzunluğunun ve alanının hesaplanmasının ultrasonografik gösterimi	30

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Timus ön mediastende yerleşmiş, T hücrelerinin differansiasyon ve maturasyonunda rol oynayan lenfoproliferatif bir organdır. Timus boyutu yaş ile birlikte değişiklik gösterir. Çeşitli fizyolojik ve patolojik durumlar (ciddi enfeksiyonlar, malnütrisyon gibi) timus boyutunun azalmasına neden olur.

Bebeklerin büyüme ve gelişmesinin en hızlı olduğu ilk 2 yılda yeterli ve dengeli beslenmeyi sağlamada anne sütünün rolü büyüktür. Ek gıdaya başlama zamanı konusunda farklı ülkelerde değişik uygulamalar vardır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ilk 6 ay sadece anne sütü ile beslenmeyi ve 6. ayda anne sütüne ek olarak ek gıdaya da başlamayı önermektedir. Ülkemizde ek gıdaya başlama zamanı 4.-6. aylar arasındadır.

Geçmişte yapılmış az sayıdaki çalışmada timus boyutu ile beslenme arasındaki ilişki araştırılmış ve anne sütü alan bebeklerin timuslarının mama ile beslenenlere göre büyük olduğu bulunmuştur. Bu sonucu anne sütündeki bir çok immünmodülatör maddeye bağlamışlardır.

Normal timusun infantil dönemdeki ultrasonografik özellikleri ve ölçüm yöntemi belirlenmiştir. Literatürde timus boyutunun çeşitli fizyolojik, patolojik durumlar ile ilişkisini araştırmış çalışmalar bulunmakla birlikte bebeklerde ek gıdaya başlama zamanı ile timus boyutu arasındaki ilişki ile ilgili yapılmış az sayıda çalışma vardır.

Çalışmamızda bebeklerin beslenme durumu ve ek gıdaya geçiş zamanının timus boyutuna etkisini araştırmayı amaçladık. Bu amaçla hastanemize rutin periyodik

muayeneleri için başvuran 4-12 aylık bebeklerde US cihazı ile timus ölçümü yaptık. Hasselbach'ın tariflediği şekilde timik indeksi (TI) hesapladık ve timik indeks ile beslenme arasındaki ilişkiyi araştırdık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TİMUS

Timus kelimesi Yunanca ‘thymos’ kelimesinden gelmekte olup ruh ve can anlamını taşımaktadır. Antik Yunanda timus ruhun evi olarak isimlendirilmiştir (1). Timusun oransal olarak bebeklik döneminde en büyük halinde olduğunu ilk saptayan kişi olan Bergamalı Galen tarafından timus gizemli bir organ olarak adlandırılmıştır. Bu gizem yıllarca geçerliliğini korumuştur. Mediastendeki yapılar için koruyucu bir yastık olduğunu ya da fetal ve neonatal hayatta pulmoner fonksiyonları düzenlediğini öne sürenler olmuştur (2). Uzun yıllar boyunca timusun çocukluk çağında görülen astımın ve status timolenfatikusun sorumlusu olduğu ve hava yolu obstrüksiyonuna neden olduğu düşünülmüştür (3). 1930 ve 1940’larda timus ani bebek ölümlerinden sorumlu tutulmuştur. Hatta bu nedenle timusa yönelik mediasten ışınlaması uygulamaları yapılmıştır (4). Zamanla timusun immünolojik önemi anlaşılmış, santral lenfoid bir organ olduğu ve T lenfositlerin gelişiminde rol oynayarak hücrel immünitede önemli görev üstlendiği anlaşılmıştır (2).

2.1.1. Timus Embriyolojisi

Timus embriyolojik olarak bilateral 3. ve 4. faringeal poşlardan köken alır ve her üç germ yaprağından da elemanlar içerir. Gelişimi 6. gestasyonel haftada başlar ve 8. haftada migrasyonu gerçekleşir. Bilateral loblar füzyona uğrar ve timus anterosuperior mediastende nihai pozisyonuna yerleşir. Tüm bu gelişim süresi boyunca 9. gestasyonel

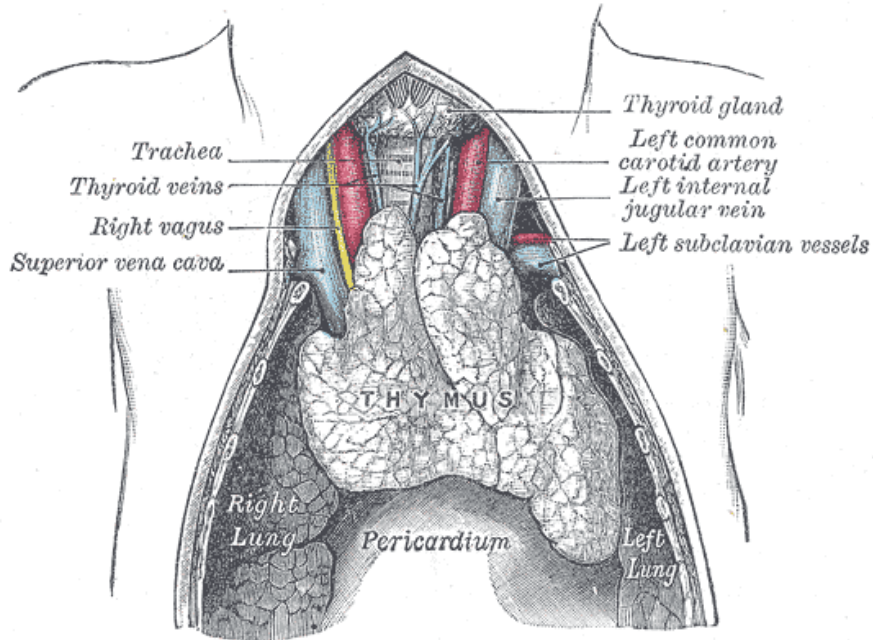
haftaya kadar saf epitelyal bir dokudur. 10. gestasyonel haftada fetal karaciğer ve kemik iliğinden küçük lenfoid hücreler timusa göç eder ve bezin lobülasyonuna sebep olurlar. Bezin korteks ve medulla şeklinde farklılaşması 14.-16. haftada tamamlanır. Sonrasında timus hızla büyür ve doğum öncesinde vücut ağırlığına oranla en büyük (ortalama 15 gr) olduğu hale gelir. Gelişim sürecinde timus 3. ve 4. Brankial keseden gelişip anterior mediastene indiğinden bu yol üzerinde ektopik timik dokusu görülebilir (2,5).

2.1.2. Timus Histolojisi

Histolojik açıdan timus lenfoepitelyal bir organdır. Etrafında bağ dokusundan oluşan bir kapsül vardır. Kapsül parankimi penetre ederek dokuyu lobüllere ayırır. Her lobül korteks ve medulla bölümlerine sahiptir. Korteks primer olarak lenfositlerden (timosit) ve az miktarda epitelyal ve mezenkimal hücrelerden meydana gelir. Kortekste özellikle embriyonik ve prepubertal dönemde yoğun bir lenfosit proliferasyonu gerçekleşir ve bol miktarda immatür T lenfosit bu bölgede birikir. Bunların büyük bölümü kortekste apoptoza uğrarken az bir kısmı medullaya geçer. Medulla ise daha çok epitelyal hücrelerden ve daha az miktarda lenfositlerden oluşur. Konsantrik yerleşimli ve yassılaştırmış epitelyal retiküler hücrelerin dejenere olması ve keratohyalin granülleri ve sitokeratin filamanlarıyla dolması sonucunda oluşan 'Hassal cisimcikleri' olarak adlandırılan yapılar da bu bölgede yer alırlar. Epitelyal hücreler timusun iskeletini oluştururlar. Epitelyal hücreler T lenfositlerin maturasyonu için hayati öneme sahiptirler. Bu yüzden bunlara hemşire hücreler denir. Epitelyal hücrelere ve lenfositlere ek olarak timusta makrofajlar ve myeloid hücreler gibi çok çeşitli başka hücreler de bulunur (6,7).

2.1.3. Timus Anatomisi

Timus sternumun arkasında anterior mediastende yerleşmiş piramid şeklinde bir organdır. Gevşek bir bağ dokusu ile birbirine tutunmuş asimetrik iki lobdan oluşur. Önünde sternum, ilk dört kosta, sternohyoideus ve sternothyroideus kasları; arkasında trakea, sol vena brachiocephalica, arkus aorta ve perikardium yer alır. Timusun üst uçları tirotimik ligament aracılığıyla tiroid bezine tutunur (3,8). Timusun arterial dolaşımı a. thoracica interna ve a. thyroidea inferior'un dalları aracılığıyla sağlanır. Venleri arterleri takip ederler ve vv. thymicae adını alırlar. Vena thyroidea inferior aracılığıyla v. toracica interna'ya ve v. brachiocephalica sinistra'ya açılırlar. Timusun lenfatik drenajında afferent sistem bulunmamakta, eferentler ise parasternal lenf nodları ve trakeobronşial lenf nodlarına drene olmaktadır. Timusun innervasyonu nervus vagus ve servikal sempatik sinirler aracılığıyla sağlanır (8).



Şekil 1. Timus anatomisi

(Henry Gray (1825–1861). Anatomy of the Human Body. 1918.)

Normal lokalizasyonu dışında timik dokunun boyundan diyafragma kadar tüm mediastende olabilen yerleşim varyasyonları tanımlanmıştır (9). Myastenia Gravis nedeniyle timektomi uygulanmış 50 vakanın derlendiği bir çalışmada vakaların 16'sında (%32) timusun klasik lokalizasyonunda bulunamadığı bildirilmiştir. Vakaların 13'ünde (%26) timusun bir lobu tiroid bezinin arkasında saptanmıştır (10). Varyasyonların farkında olmak timusu patolojik kitlelerden ayırmada yardımcı olacaktır (3,11). Ektopik ya da aksesuar timik dokunun dermis içinde bile bulunabileceği gösterilmiştir (12).

Lokalizasyon dışında timusun morfolojisi ve boyutu da oldukça değişkendir. Aynı yaş grubunda dahi oldukça büyük farklılıklar görülebilir. Örneğin geç yetişkinlerde timus tipik olarak 2 lobdan oluşur ve V şeklindedir. Ne var ki tek lob şeklinde yada 3 loblu olabileceği gibi X yada ters V konfigürasyonunda da olabilir (3,13). Kişinin hayatı süresince timusun ağırlığı 5-50 g. olabilir. Genellikle ağırlığı hayatın ilk dekadında biraz artar ardından yavaş yavaş azalır. Vücut ağırlığına oranla en büyük olduğu dönemse yaşamın yenidoğan evresindedir (3,14). Çocuk büyüdükçe timus fizyolojik involüsyona uğrar ve timus yapısı yağ dokusu ile yer değiştirir. Bu süreç puberte döneminde başlar. İnvölüsyon sürecinde epitelyal komponent atrofiye gider. Sonuçta bol miktarda adipoz doku içinde dağınık küçük lenfositler kalır. Normal timusun boyut ve şekil varyasyonlarının ve değişik görünümünün farkında olmak gereksiz tetkik ve invaziv prosedürlerin yapılmasını önler (3).

2.1.4. Timus Fizyolojisi

Timusun T hücrelerin differansiasyon ve maturasyonunda rolü olduğu bilinmektedir. Timektomi yetişkinlerde belirgin bir etki oluşturmazken yenidoğan döneminde kanda ve lenfoid dokularda T hücrelerinde dramatik düşüşe ve ilerleyici ve fatal immün sistem bozukluklarına neden olmaktadır. Doğum sonrası timektomi yapılan hayvanlarda lenfopeni, dalak ve lenf nodu boyutlarında küçülme, yabancı dokuların rejeksiyonunun yapılamaması, bazı antijenlere karşı yeterli antikor üretilmemesi, ishal, kilo kaybı, kamburlaşma, raşitizme benzer kemik bozuklukları bildirilmiştir (2).

Kemik iliğinde kök hücrelerden köken alarak kan yoluyla timusa gelip timosit adını alan hücreler timusun korteksine yerleşerek burada hızla çoğalırlar. Korteksten medullaya doğru göç ederler. Medullada ki epitelyal hücrelerin de etkisiyle seleksiyona uğrarlar. Sonunda timusu immünolojik olarak matür T hücreler olarak terk ederler (7). Günümüzde epitelyal hücrelerden gelen çok sayıda başlatıcı, hormonal ve proliferatif sinyalin timosit maturasyonunda rol oynadığı bilinmektedir. Bu konuda T hücrelerin antijen reseptörlerinin epitelyal hücrelerin major histokompatibilite kompleksi (MHC) antijenleri ile etkileşimi de önemlidir (2).

Etkisi henüz net olarak anlaşılamamış olsa da timusun bir de endokrinolojik rolü vardır. Timik epitelyal hücreler tarafından salgılanan timozinin T hücre maturasyonundan sorumlu olduğu; timik epitelyal hücrelerden salgılandığı düşünülen timopietinin (timin) ise nöromusküler iletimde düzenleyici olduğu düşünülmektedir. İmmünolojik fonksiyonları dışında timusun büyümeyi, özellikle kemiklerin gelişimini hızlandıran bir etkisinde olduğu öne sürülmüştür (4,7).

Zamanla T lenfosit üretimine olan ihtiyaç azalsa da timus T hücrelerin differansiasyonu ve maturasyonu için gereken merkez olma özelliğini sürdürür (7).

2.1.5. Timusun Görüntüleme Yöntemleri

2.1.5.1. Konvansiyonel Radyoloji

Bebeklerde ve küçük çocuklarda çekilen akciğer grafilerinde timus, anterior mediastende yerleşmiş dikkat çekecek kadar büyük fakat bazen kalp silüetinden ayrımı zor olan bir gölge olarak görülür. Düşük radyodansitede olup genellikle akciğerler ile arasındaki sınır net olarak seçilir. Ekspiriumda genişler, inspiriumda ise daralıp sagittal ekseninde elonge olur. Genellikle düzgün kontürlere sahiptir (3,15).

Timik dalga işareti (Wave- ripple sign) olarak adlandırılan timusun dalgalı, kıvrımlı kontürlere sahip olması görünümü komşu kostaların anterolateral kenarda oluşturduğu indentasyondan kaynaklanır (3). Timik yelken işareti (Sail sign) olarak adlandırılan timusun genellikle sağ lobunun üçgen şeklinde hafifçe konveks bir kontüre sahip olması ve sağ akciğerin minör fissürüne uyacak şekilde sert bir alt kenarla sonlanması çocukların yaklaşık %5'inde bildirilmiştir (15). Kotra yelkeni yada melek kanadı işareti olarak adlandırılan görünüm ise pnömomediastinum gelişmiş olan hastalarda timusun superiora deplase olmasından kaynaklanır (16,17).



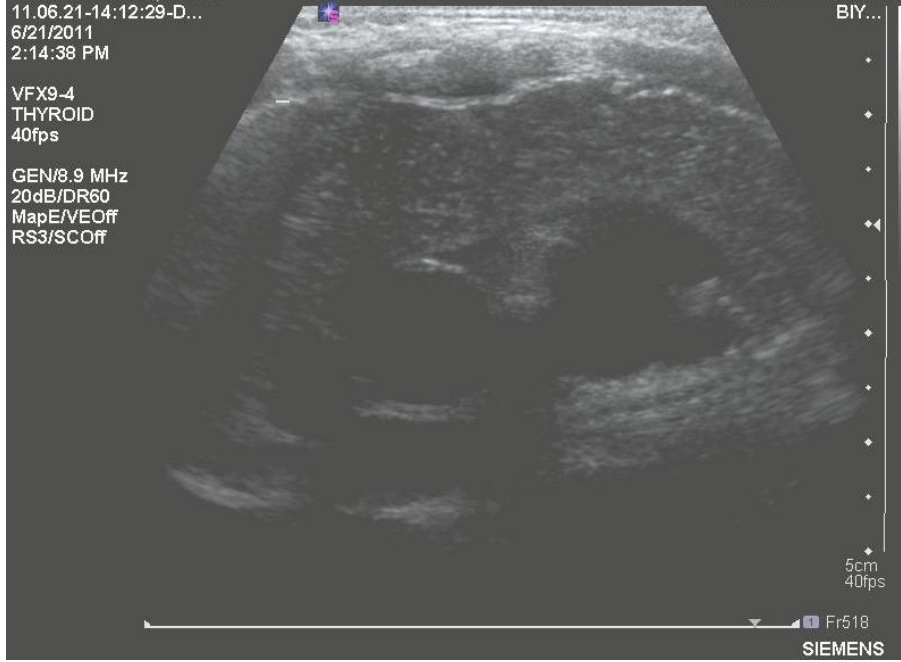
Figür 1. Timik yelken işareti

Timusun bir ya da her iki lobun genişlemiş olması direk grafide kardiomegali ile karıştırılabilse de lateral grafi çekilmesi genellikle ayırım için yeterli olur. Kardiomegalide sol ventrikül posteriora deplaseyken timus genişlemesinde bu durum izlenmez (17).

2.1.5.2. Ultrasonografi

Yenidoğanlarda, infantlarda ve iki yaşa kadar olan çocuklarda timus ultrasonografi kullanılarak kolaylıkla görüntülenebilir. En iyi görüntüleme probun suprasternal çentiğe yerleştirilip inferiora doğru açlandırılması ile elde edilir. Transsternal, parasternal ve interkostal incelemeler de mümkündür. Ultrasonografide timus anterior mediastende

yerleşmiş, keskin ve düzgün sınırlara sahip, eko yapısı olarak karaciğeri andıran, homojen yada ince granüler yapıda bir organ olarak görülür (18,19).



Figür 2. Timusun suprasternal yaklaşımla aksiyal planda ultrasonografik görünümü

Bebeklerde timus ultrasonografide çok sayıda lineer uzanan ya da dallanan ekojenik fokalara sahip olarak görülebilir (18). Sıfır-on ay arası 56 bebeğin incelendiği bir çalışmada bebeklerin 42' sinde (%75) timusun homojen, karaciğer ve dalağın ekojenitesine benzer bir ekojeniteye sahip olduğu; bebeklerin 14' ünde ise (%25) ekojenitesinin karaciğer ve dalağinkinden hafifçe daha az olduğu bildirilmiştir (19). Daha büyük çocuklarda ise timusun ekojenitesi içerdiği lenfoid doku ve yağ doku karışımına bağlı olarak değişir. Ultrasonografide ara sıra rastlanabilen timusun servikal komponenti kolayca ayırtedilebilen hiperekoik fokalrı ile yıldızlı gökyüzü manzarasını andırır (3,20).

Timus esnek bir yapıya sahiptir. Dolayısıyla komşu yapıları itmez ya da onlarda kompresyona neden olmaz. Solunum hareketleri ve kardiak pulsasyonlar normalde timusun şeklini değiştirebilir (20). Solid tümörler ya da infiltratif süreçlerse daha az esnek, daha sert bir yapıya neden olurlar (3, 18).

2.1.5.3. Bilgisayarlı Tomografi

Çocuklarda ve genç erişkinlerde timus genellikle BT görüntülerinde kolaylıkla seçilebilir. Baron ve arkadaşları 154 kişinin toraks BT görüntülerini inceledikleri çalışmalarında otuz yaş altı bireylerin tamamında, 30-49 yaş arası bireylerin %73'ünde, 49 yaş üstü bireylerinse yalnız %17'sinde timusu vizüalize edebildiklerini bildirmişlerdir (21). Tomografi kesitlerinde timus sıklıkla arkus aorta düzeyinden geçen kesitlerde değerlendirilir. Genellikle proksimal asendan aortanın, pulmoner trunkus çıkışının ve vena cava superiorun sağ atriuma girişinden önceki segmentinin önünde bulunur. Nadiren sağ lobu, vena cava superior ile aorta arasındaymış gibi, sol lobuysa ana pulmoner arterin lateraline uzanmış gibi görülebilir. Bunun dışında posterior mediastene, boyuna ve toraks içine doğru uzanım gösterip başta lenfadenopati olmak üzere patolojik kitlelerle karıştırılabilir (22).

Timusun BT atenüasyon değerleri yaşa bağlı olarak değişiklik gösterir. Bir yaşına kadar timusun toraks duvarı yapılarına ve kalbe göre hiperdens, bir yaş sonrasında ise bu yapılarla izodens görüldüğü bildirilmiştir. Bir yaşa kadar erkek bebeklerde timus dansitesinin yaşıtı kızlarınkine oranla daha fazla olduğu, bu farkın 1 yaş sonrasında ortadan kalktığı raporlanmıştır (23). Ondokuz yaş ve üzerinde timusun

dansitesi çevre dokularınkinden daha düşük olup kırk yaş sonrasında timus yağa yakın bir dansiteye sahip hale gelir (21). Normal ve patolojik timusun ayırtedilmesinde bu karakteristik görünümünün bilinmesi önemlidir.

2.1.5.4. Manyetik Rezonans Görüntüleme

BT'nin aksine MRG ile timus yaştan bağımsız olarak vizüalize edilebilir. MRG BT'ye göre daha doğru bir değerlendirme olanağı sunar. MRG görüntülerinde timus genellikle homojen görülür. T1 ağırlıklı kesitlerde kas ile aynı veya hafifçe daha hiperintens; yağa göreyse hipointens görülür. Yaş ilerledikçe timusun yağ oranı ve dolayısıyla T1 ağırlıklı kesitlerdeki intensitesi artar. Zamanla çevresindeki adipoz dokudan ayrılamaz hale gelir. T2 ağırlıklı kesitlerdeyse timus yağa benzer ya da hafifçe hiperintens görünümdeyken kasa oranla belirgin hiperintens görünümdeydir (24).

2.1.5.5. Sintigrafi

Timusun değerlendirilmesinde sintigrafinin pek yeri yoktur. BT ve MRG gibi anatomik görüntüleme modaliteleri timik patolojilerin tanı ve ayırıcı tanısında daha yararlıdır.

2.1.5.6. Pozitron Emisyon Tomografisi

PET görüntülerinde timus zorlukla seçilebilir. Rebound timik hiperplazilerde timusun florodeoksiglukoz (FDG) aviditesinde belirgin artış olması durumun yanlışlıkla lenfoma

lehine raporlanmasına neden olabilmektedir (3). Sasaki ve arkadaşları FDG-PET 'in timik karsinoma ile timoma ve timik hiperplazi ayırımında yararlı olduğunu vurgulamışlardır (2,25).

2.1.6. Timus Patolojileri

Timik patolojiler 4 başlık altında incelenebilirler:

- 1) Konjenital anomaliler
- 2) Hiperplaziler
- 3) Neoplaziler
- 4) Nonneoplastik kitleler.

Timusun konjenital anomalileri arasında aberran ya da ektopik timus gibi timusun yerleşim bozuklukları ve şiddetli kombine immün yetmezlik (SCID), DiGeorge sendromu, Nezelof sendromu ve Wiskott-Aldrich sendromu gibi timusun hipoplastik ya da aplastik olduğu gelişimsel anomaliler sayılabilir (4,26).

Timik hiperplazilerde ise şeklini koruyarak genişleyen bir timus dokusu izlenir. Timik hiperplaziler gerçek timik hiperplazi ve timik lenfoid hiperplazi olarak ikiye ayrılırlar. Gerçek timik hiperplazide timusun mikroskopik yapısı korunurken genişleyen, büyüyen bir timus söz konusudur. Timus cerrahi, yanık, sepsis, radyoterapi, kemoterapi, steroid kullanımı gibi streslere maruz kaldığında stresin miktarı ve süresine bağlı olarak orijinal halinin %40'ına kadar küçülebilir. Stresten kurtulunca ise 9 aylık süre içerisinde timus orijinal boyutuna hatta bazen orijinal halinin %50 fazlasına kadar

büyüyebilir. Bu duruma timik rebound hiperplazi denir. Sıklıkla çocukluk çağında rastlansa da yetişkinlerde de görülebilir (3,4).

Timik lenfoid hiperplazideyse timusun boyutları artmak zorunda değildir. Timik medullada lenfosit ve plazma hücresi infiltrasyonu ile ilişkili hiperplastik germinal odaklar söz konusudur. Timik lenfoid hiperplazi genellikle Myastenia Gravis, tirotoksikoz, bağ doku hastalıkları ve erken evre HIV enfeksiyonlarında izlenir.

Timus neoplazileri arasında en sık görülen timomadır. Timomalar timik epitelyal hücrelerden köken alan ve değişken oranda immatür, non neoplastik T hücreler içeren benign yada düşük derecede malign tümörlerdir. Timomalı hastaların çoğu asemptomatiktir. Fakat hastaların %20-30'u göğüs ağrısı, öksürük, disfaji, nefes darlığı ve süperior vena cava sendromu ile başvurabilir. Myastenia Gravis olan hastaların %10 kadarında timoma saptanabilir (3,4).

Timusun diğer neoplazileri arasında Kistik teratom, Hodgkin ve Non-Hodgkin lenfoma, Karsinoid tümör, Küçük hücreli karsinom sayılabilir. Non neoplastik kitleler arasındaysa timik kist ve timus hemorajileri sayılabilir (3, 26).

2.2. BESLENME

2.2.1. İnfantta Beslenme Şekil ve Dönemleri

a. Anne sütü ile beslenme

- Tek başına anne sütü ile beslenme

- Anne sütünün egemen olduğu beslenme
- b. Yapay beslenme (Formulalar ile beslenme)
- c. Weaning (ek gıdalara başlama) döneminde beslenme
- d. Karışık beslenme

Beslenme; bir çocuğun sağlıklı büyüme ve gelişmesinde en temel faktörlerden birisidir (27). Anne sütü bebeğin gereksinim duyduğu besin maddelerini uygun miktarda ve kalitede içermesi, ayrıca enfeksiyonlara karşı koruyucu özellikleri yüzünden yaşamın ilk anlarından itibaren verilmesi gereken tek fizyolojik bebek besinidir (28). Yeterli süre ve miktarda verilen anne sütü ile birlikte, zamanında uygun ek gıda başlanması ve çeşitlendirilerek devam edilmesi temel çocuk gelişimi açısından son derece önemlidir (29).

2.2.1.1. Anne Sütü ile Beslenme

Dünya Sağlık Örgütü tarafından, bebeklere ilk altı ayda sadece anne sütü verilmesi ve daha sonra ek gıdalarla birlikte anne sütüne devam edilmesi önerilmektedir (30).

Anne Sütünün İçeriği: Anne sütünün inek sütü ve formül mama gibi gıdalardan önemli farklılıkları ve üstünlükleri mevcuttur:

- Bebek için en ideal kalite ve miktarda besleyici madde içerir,
- Allerjen değildir,

- Enfeksiyonu önleyici maddeler içerir (31).

Anne Sütü ile Beslenmenin Yararları: Anne sütü içerdiği vitamin, mineral, protein, karbonhidrat ve lipitlerin miktar ve biyoyararlanımının üstünlüğü sayesinde bebeklerin tüm gereksinimlerini 6 ay boyunca tek başına karşılayabilir (32).

Anne sütü ile beslenen bebeklerde;

- Enfeksiyonlar (otitis media, ishal, solunum sistemi enfeksiyonları, menenjit, idrar yolu enfeksiyonları, apandisit)
- Allerji
- Ani bebek ölümü
- Nekrozitan enterokolit
- Özefagus ve mide lezyonları daha az sıklıkta görülmektedir.
- Kognitif gelişme, rutin aşılarla antikor yanıtı ve görme keskinliği gelişmesi daha iyi olmaktadır.
- Küçük yaşlarda yeterli süreyle anne sütü almış erişkinlerde lenfoma, lösemi, multipl skleroz, diabetes mellitus, kronik karaciğer hastalığı, ülseratif kolit, obezite, crohn hastalığı, ağızda maloklüzyon ve çölyak hastalığı riski azalmaktadır (32,33,34).

Anne sütünde çok sayıda koruyucu, biyoaktif faktör bulunmaktadır. Bunlar antimikrobiyal, immün sistemi modüle eden, antiinflamatuvar, antioksidan ve büyüme faktörleridir (35,36,37,38).

Anne Sütündeki Antimikrobiyal Faktörler: Anne sütü, içerdiği immunglobulinler, makrofaj, granülosit, T ve B lenfositleri, lizozim, C3, C4 gibi

antimikrobiale etkinliğe sahip bileşiklerin etkisiyle; *Escherichia Coli*, *Vibrio Cholerae*, *Hemophilus Enfluenza*, *Stafilokoklar* ve *Helicobacter Pylori* gibi bakterilere, *Rotavirus*, *RSV*, *Poliovirus*, *İnfluenza Virus*, *CMV*, *Hepatit C* gibi virüslere karşı baskılayıcı olabilmektedir. Bu nedenle anne sütü alan bebekler, sepsis, bakteriyemi, menenjit, solunum, idrar ve gastrointestinal sistem enfeksiyonları ve alerjik hastalıklara karşı korunabilmektedirler (39,40,41).

2.2.1.2. Formüller ile Beslenme

Anne sütü ile beslenme bebek beslenmesinde altın standart olarak kabul edilmesine rağmen anneden veya bebekten kaynaklanan nedenlerden dolayı günümüzde birçok bebek formüle mamalar ile beslenmektedir. Kontrollü yapılmış çalışmalarda, anne sütü alan bebeklerin büyümelerinin formüle alanlarla ilk 2-3 ay aynı veya daha hızlı olduğu, bu dönemden sonra ise büyümenin anne sütü alan bebeklerde belirgin azaldığı bulunmuştur (42,43).

Formül mama üreticileri sürekli mamalarını geliştirmeye ve içeriklerini anne sütüne mümkün olduğunca benzetmeye çalışmaktadırlar. İnfant formüllerinin çoğu inek sütü bazlıdır (44).

2.2.1.3. Ek Besinlere Geçiş “Weaning” Dönemi

Solid gıdalara başlanması ile ilgili bir çok ülkede kabul gören güncel yaklaşım 4 aydan önce solid gıdaya geçilmemesi yönündedir. DSÖ solid gıdalara geçişin 6 aya kadar ertelenmesini tavsiye etmektedir. Solid gıdalara 4 aydan önce başlanmaması ve 6 aydan sonra başlanması konusunda güçlü bir fikir birliği vardır. Anne sütünün zengin besleyici içeriği 4 aydan önce solid gıdalara başlanmasını gereksiz kılar. Ayrıca barsak matürasyonu henüz bu aylarda sağlanmamıştır. 6 aydan sonra solid gıdaların verilmeye başlanmaması beslenme yetersizliğine ve enerji alımında eksikliğe neden olabilir. Büyüme duraklayabilir (45). 6 aydan sonra infantın demir ve çinko deposu azaldığından komplementer yiyeceklere ihtiyaç doğar. Anne sütündeki demir ve çinko seviyesi 6. aydan sonra bebek için yetersizdir. Anne sütünün 4-6 ay tek başına çocuğun ihtiyaçlarını karşılayabildiği gözönüne alındığında ek gıdalara 4-6 ay arasında herhangi bir zamanda başlanabilir.

Anne sütü, altı aydan sonra bebeğin beslenme gereksinimini karşılamada yetersiz kalmakta olup bebeğin beslenmesinin diğer gıdalarla desteklenmesi gerekmektedir. Bu dönemde ek gıdaların verilmemesi ya da tek yönlü beslenmesi malnütrisyon, halsizlik, huysuzluk, kas zayıflığı gelişimine zemin hazırlamaktadır (46,47,48,49,50,51,52,53,54).

Beyin gelişimi ve nöral gelişim düşünüldüğünde, 4-6 aylar arasındaki dönem, bebeğin çiğnemeyi öğrendiği önemli bir dönemdir. Ek gıdalara geç başlanarak çiğneme yeteneği kazandırılmazsa, ileride önemli beslenme sorunları ile karşı karşıya kalınabilir. Bebeğin gastrointestinal fonksiyonları açısından solid gıdalara maruz kalması yağ, karbonhidrat içeren gıdalara geçiş hormonal cevaplara neden olur (insülin, adrenal

hormonlar). Bu da sindirim fonksiyonlarının alınan gıdanın özelliklerine uymak için enzimatik maturasyonunun hızlanmasına neden olur. Öyle ki gastrointestinal maturasyonun büyük kısmı alınan gıdalar sayesinde olur (45). Sindirim ve boşaltım sistemi, besinlerin sindirimi için gerekli olan fonksiyonunu, 5.- 6. aydan sonra kazanmaktadır (46,47,48,49,50,51,52,53,54).

Ek Gıdalara Erken Dönemde Başlamının Sakıncaları: Emzirilen bebeğe ek gıdaların erken başlanması, bebeğin anne sütüne olan isteğini engelleyebilmektedir. Bu durumda, bebeğin daha az emmesi süt desteğinin azalmasına neden olmaktadır. Ayrıca erken dönemde ve bilinçsizce verilen ek gıdalar bebekte obezite gelişimine neden olmakta ve ileriki yaşamında obezitenin devam etmesi yönünden risk oluşturmaktadır.

Ek gıdalara çok erken ya da çok geç başlanmasının sakıncaları vardır. Ek gıdalara 4 aydan erken başlanması durumunda bebekte enfeksiyon, malnütrisyon, böbrekte aşırı yük, anne sütünü alma isteğinin ve sıklığının azalması, alerji ve obezite görülebilmektedir. Altı aydan sonra ek gıdalara başlanması durumunda, anne sütündeki besin maddelerinin miktarının yetersiz kalması sonucunda bebekte demir eksikliği anemisi gelişebilir. DSÖ'nün çalışmalarında, gelişmekte olan ülkelerde malnütrisyonların, ek gıdalara başlama döneminde meydana geldiği ve çok sayıda bebeğin ölümüne neden olduğu belirlenmiştir (46,47,48,49,50,51,52,53,54,55,56,57).

Kritik bir derlemede elde edilen kanıtlara göre, alerjik hastalıklar açısından yüksek riskli çocukların alerjik hastalıklarını önlemede en etkin diyetsetel yöntem bu çocukları ilk 4-6 ay sadece anne sütü ile beslemektir (58).

2.3. ULTRASONOGRAFI

2.3.1. Tarihçesi

Non-iyonizan bir enerji türü olan ultrases 19. yy başlarından itibaren iyi bilinmektedir. Ses enerjisi ortamda yayılan mekanik titreşimlerdir. Ultrasesin tıpta ilk kullanımı 1950 yılında yumuşak doku görüntülemesi ile başlamıştır. Halen tıpta en yaygın olarak kullanılan görüntüleme yöntemlerinden biridir. US görüntüleri kesitsel ve gerçek zamanlı olarak elde edilmektedir. Teknolojik olarak BT ve MRG ye göre daha ucuz olması ve kolay taşınabilirliği avantajıdır. Ayrıca hastaya bilinen zararlı bir etkisi yoktur (59).

2.3.2. Tanımı, Elde Edilmesi ve Bazı Teknik Özellikleri

Bir ortam içinde oluşan mekanik titreşimlerin birim zaman (sn) içindeki tekrarlama sayısı 16-20000 arasında ise kulağımız bunu algılar buna da ses denir. Titreşim sayısı 20 den az ise infrases, 20000 den fazla ise ultrases adını alır. İnsan kulağı bu frekanslardaki titreşimleri algılayamaz (60).

Ultrasonik ses dalgasının dalga özelliği taşıyan her enerjide olduğu gibi bir frekansı ve amplitüdü vardır. Birim zamandaki titreşim sayısına frekans denir. Birimi Hertz'dir. Tıpta tanısal amaçlı kullanılan uygulamalarda 1 megahertz (MHz) ile 30 MHz frekans aralığında ses dalgaları kullanılmaktadır. Bir dalga biriminin tamamlanma süresine periyot adı verilir (59).

Dalga boyu ile frekans ters orantılıdır. Sesin frekansı arttıkça ses demeti kolime olur, penetrasyon yeteneği azalır, ancak oluşacak görüntünün rezolüsyonu artar (61,62, 63). Ses dalgalarının yayılabilmesi için bir ortama ihtiyaçları vardır. Sesin hızı frekansa bağımlı değildir. Hızı belirleyen içerisinde ilerlediği maddenin dansitesi ve elastisitesidir. Biyolojik dokularda sesin hızı 1540 m/sn dir.

Ses dalgalarında hız değişkendir. Frekans ton ve tizliği, amplitüd ise intensite, güç veya gürültüyü belirler. Ultrason dalgasının amplitüdü yüksek ise moleküler kompresyon-dekompresyon dolayısı ile kırılma etkileri daha belirgindir. Bu da daha çok ultrason intensitesi ve gücüne neden olur (59).

Yüksek frekanslı sesler bir takım fizik olayları kullanılarak elde edilebilir. Bunlar mekanik, piezoelektrik, magnetrostriktif yöntemlerdir. Günümüzde yüksek frekanslı ses elde etmek için en çok piezoelektrik olaydan yararlanılmaktadır. Piezoelektrik olay elektrik enerjisini mekanik titreşimlere, mekanik titreşimleri de elektrik sinyallerine dönüştürme metodudur.

İstenen frekansta ultrases elde edebilmek için transduser denen seramik diskler kullanılmaktadır. Transduserler sesin bir dalga şeklinde belirli bir yönde hareketini sağlamak üzere dizayn edilmiştir. Yansıtılan ve saçılan eko (dalga) sinyallerinin alınması sayesinde ultrason görüntüleri oluşturulmakta ve Doppler etkisi kullanılarak hareketin tespiti sağlanmaktadır. Transduserler kurşun-zirkonat-titanat gibi seramiklerden yapılırlar ve üzeri prob adı verilen bir başlıkla kapatılıp taşınır. Seramik disk kalınlığı ile frekans ters orantılıdır. Kalınlık azaldıkça frekans artar.

Sesin frekansı arttıkça doku penetrasyonu azalır ve ses demeti daralır. Ses enerjisinin frekansı (f), dalga boyu (λ) ve buna bağlı olarak bir hızı (v) vardır. Bu üç özellik arasında ($\lambda = v/f$) şeklinde bir bağıntı vardır (60).

2.3.2.1. Akustik İmpedans

Ortamın sesin yayılımına gösterdiği dirençtir. Sesin ortamda yayılım hızı ortamın yoğunluğuna ve elastisitesine bağlıdır. Ses dalgası akustik impedansı değişmeyen bir ortam içinde hareket ederken yönü değişmez. Farklı akustik impedanslı bir yüzeye çarparsa yansıma gerçekleşir. Elastisite sesin yayılım hızını belirleyen en önemli faktördür. Doku elastisitesi arttıkça sesin dokudaki yayılım hızı azalır. Biyolojik dokularda sesin yayılım hızı ortalama 1540 m/sn' dir (59).

2.3.2.2. Sesin Şiddeti (Akustik İntensite)

Sesin şiddeti cm^2 başına düşen güç olarak tanımlanır. Tanısal US cihazlarında sesin şiddeti 1-10 miliwatt arasındadır (59).

2.3.2.3. Atenüasyon

Ultrases demetinin doku içinde absorpsiyonuna bağlı olarak zayıflamasıdır. Ses demetinin frekansı ile ilişkilidir. Tıbbi amaçlı kullanılan ultrason dalgalarında atenüasyon, ortamlar arası yoğunluk ya da ses hızı farklılıklarından kaynaklanan

saçılma, yansıma ya da dokuların ses dalgalarını absorbe etmesiyle meydana gelir. Absorbsiyon lokalize ısınmaya bağlı enerji kaybıdır ve en önemli atenüasyon nedenidir. Uzun yol ve yüksek frekanslarda atenüasyon daha fazla olur. Frekans arttıkça atenüasyon kat sayısı artar penetrasyon azalır (59).

2.3.2.4. Ses demet yapısı ve uzanımı

Transduserden çıkan ses dalgalarının oluşturacağı alan ses cephesi olarak adlandırılır.

Bu cephenin iki önemli bölümü vardır.

- a- Yakın alan (near field): Fresnel zonu olarak da bilinir. İleri derecede kolime edilmiş yüksek intensiteli ses dalgalarıdır. Ses demetinin lineer seyrettiği alandır. En iyi görüntü rezolüsyonu bu zonda sağlanır.
- b- Uzak alan (far field):Fraunhofer zonu olarak da bilinir. Transduserden uzak kalan kesimi oluşturur ve diverjans gösteren ancak çok daha uniform intensiteli ses dalgalarıdır. Rezolüsyon daha düşüktür (59, 62,64,65).

2.3.2.5. Fokoslama

Ultrasonik ses dalgalarının fokoslama ve yönlendirilebilme özellikleri vardır. Böylece daha dar ultrason pulsarı üretilerek lateral rezolüsyon artırılmış olur (62,64).

2.3.2.6. Rezolüsyon

a-Aksiyal rezolüsyon: Ses dalgası doğrultusundaki rezolüsyondur. Ses dalgasının ilerleme yönünde yer alan ve yakın komşuluk içindeki iki ayrı dokunun net sınırlarla ayrılabilmesi özelliğidir. Gönderilen pulsun süresi, dalga boyu ve frekansı ile ilişkilidir.

b-Lateral Rezolüsyon: Ses dalgasının doğrultusuna göre dikey düzlemdeki rezolüsyondur. Ses dalgasının ilerleme doğrultusuna dik olan yakın komşuluktaki iki ayrı dokunun ayırt edilebilme özelliğidir. Frekans ve transdüser boyutu ile ilişkilidir.

c-Azimuth veya Elevasyonel Rezolüsyon: Ses demeti veya transdüser dik planda, kesit kalınlığına denk gelen rezolüsyondur (59).

2.3.3. Ultrases İle Madde Arasındaki Etkileşim

2.3.3.1. Yansıma (Refleksiyon)

Ses demetinin yansıma özelliği 4 önemli faktöre bağlı olarak gerçekleşmektedir.

a. Akustik impedans: İncelenen dokular arasındaki akustik impedans farklılığı ile doğru orantılıdır.

b. İnsidans açısı: Ses dalgasının yüzeye yaptığı açı arttıkça yansıma azalır.

c. Yansıtıcı yüzey ile sesin dalga boyları arasındaki ilişkidir. Sesin dalga boyu yayıldığı yüzeyden küçükse yansıma, büyükse saçılma, eşitse kırılma olur.

d. İncelenecek olan dokunun yüzey özelliği: Düzgün yüzeyde yansıma, düzensizde saçılma olur (60).

2.3.3.2. Kırılma (Refraksiyon)

Ses dalgalarının bir ortamdan diğerine geçerken gösterdiği yön değişikliğidir. Kırılma, görüntü rezolüsyonunda kayba, distorsiyona ve artefaklara neden olması bakımından istenmeyen bir etkidir (60).

2.3.3.3. Soğrulma (Absorbsiyon)

Dalgasal enerji bir ortamda yayılırken enerji dönüşümü ve saçılması ile karşılaşır. Enerjinin bir kısmı doku atomlarına aktarılarak onların vibrasyonuna, rotasyonuna ve ısınmasına neden olur (60).

2.3.4. Ultrason Cihazının Yapısı

Genel olarak 3 kısımdan oluşur

a- Transduser: Ultrasesi yayar ve yankıları alır.

b- İşlem birimi ve zaman sayıcı: Ultrases enerjisinin üretilmesini kontrol eder ve geri dönen ses dalgalarının transduserda meydana getirdiği elektrik enerjilerini görüntüye çevirir.

c- Kayıt ünitesi: Cihazda oluşturulan görüntüleri kayıt eder (60).

2.3.5. Transduser ve Yapısı

Transduser veya prob denen ultrases üreten aygıt ses dalgasını oluşturan ve geriye toplayan elektromekanik aksamdır.

Transduser içinde bulunan elemanlar şunlardır:

1- Koruyucu tabaka

2- Lens

3- Aktif piezoelektrik eleman veya kristal

4- Uyum sağlayıcı tabakalar

5- Arka destek bloğu

Transdüser tipleri: Lineer ve sektör olmak üzere 2 temel transdüser tipi vardır (63).

a- Lineer formatta dikdörtgen şeklinde FOV meydana gelir. Proba daha yakın nesnelerin değerlendirilmesinde daha iyi rezolüsyon sağlar.

b- Sektör formatta dilimlenmiş pasta şeklinde görüntü oluşturulur (59).

Real time transduserler mekanik ve elektronik olmak üzere 2 çeşittir.

Mekanik tip dönen diskli ve osilasyon gösteren kristalli, elektronik tip ise lineer ve faz dizilimli olarak ayrılır (60).

2.3.6. Ultrasonda Görüntü Metodları

A mod (Amplitüd); Transduser' e geri dönen sesin oluşturduğu elektrik sinyali bir monitörde yalnızca amplitüdüleri aktaran grafikler şeklinde gösterilir.

B mod (Brightness): Transdusere geri dönen ses dalgaları, küçük parlak noktalar şeklinde ekran üzerinde görüntülenir. Noktaların parlaklığını geri dönen sesin şiddeti belirler. Bu modda 'real time=gerçek zamanlı dinamik' görüntüleme yapılabilir.

M mod (Motion Mode) (Hareket Modu); İncelenecek organ hareketli ise, bu organdan kaynaklanan ekolar A-modda X – ekseninde hareket etmektedir. Bu ekolar B-mod görüntülemeye dönüştürüldükten sonra, başlık hızı sabit tutulup görüntü elektronik olarak osiloskopta belirli bir hızla kaydırılırsa, hareketli organın derinliklerindeki farklı akustik impedanslı yapı sınırlarından gelen ekolar organın hareketine uyan eğriler çizer. Böylece hareketli organın fonksiyonu hakkında bilgi sağlanabilir. Hareketli dokulardan geriye dönen ses dalgaları zaman-pozisyon grafiği şeklinde kaydedilir. Kalbin incelemesinde kullanılan moddur (ekokardiyografi) (60).

2.3.7. B-mod US de Yeni Yöntemler

2.3.7.1. Uzaysal (Spasyal Compound Görüntüleme)

Ultrason ses dalgalarının değişik açılardan yollanması ile aynı doku farklı açılardan bir çok defa görüntülenir ve elde edilen görüntüler birleştirilerek tek birleşik görüntü oluşturulur.

2.3.7.2. Geniş FOV Görüntüleme

Transdüser yavaşça laterale ilerletilip geniş bir alan taranır. Bu sırada elde edilen görüntüler uygun pozisyonda üst üste getirilip geniş bir alanı içeren tek bir görüntü elde edilir.

2.3.7.3. Doku Harmonik Görüntüleme

Bu yöntemde US cihazı belli frekansta ses dalgası yollar ve görüntü oluşturmak için orijinal puls frekansı yerine daha düşük enerjili fakat yüksek frekanslı harmonikleri kullanır (59).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. OLGU SEÇİMİ

Bu çalışmada Haziran 2011-Şubat 2012 tarihleri arasında Fatih Üniversitesi Tıp fakültesi Çocuk Hastalıkları bölümüne rutin periyodik muayeneleri için gelen sağlıklı çocukların değerlendirilmesi amaçlandı. Ailelere çalışmanın amacı ve yapılacak olan işlemin anlatıldığı yüz yüze görüşmenin ardından bilgilendirilmiş onam formu verildi. Onam formunu okuyup imzalayan ailelerin çocukları çalışmaya dahil edildi. 60 erkek, 50 kız olmak üzere toplam 110 bebek çalışmada yer aldı.

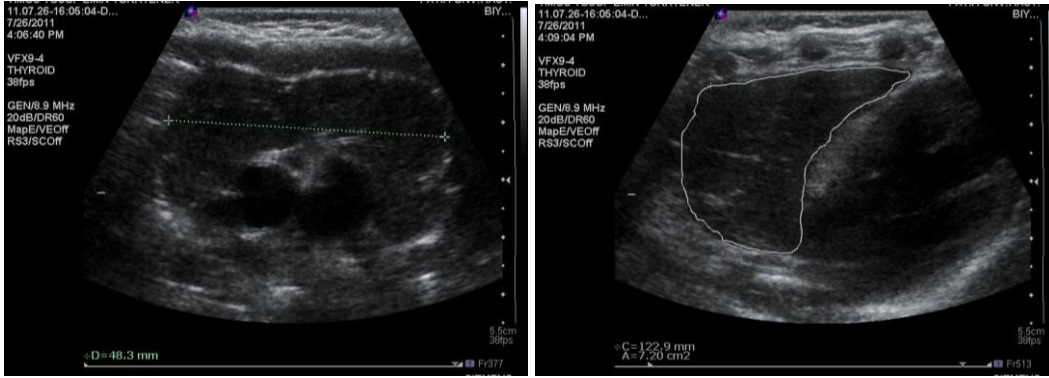
Herhangi sağlık sorunu olmayan, hastanemize rutin muayeleri ve aşıları için getirilen sağlıklı bebekler çalışmamıza alındı. Sağlık bakanlığı aşı takvimi uygulamasında 4, 6, 12. aylardaki aşılardan itibaren başvuran ve 9. ayda gelişim kontrolü için çağrılan bebekler US yapılmak üzere bölümümüze yönlendirildi.

Tüm vakaların inceleme öncesi yaşı, cinsiyeti, kilosunu, boyu, baş çevresi, beslenme şekli (anne sütü, mama, karışık, ek gıda) kaydedildi.

Çalışmamıza sağlıklı olduğu bilinen, son 1 ay içinde enfeksiyon geçirmemiş, bilinen kronik hastalığı olmayan, herhangi bir nedenle hastanede yatarak tedavi almamış ve steroid kullanmamış olan bebekler alındı.

3.2. İNCELEME YÖNTEMİ

Mediastinal sonografi 9-4 Mhz'lik lineer prob kullanılarak, Siemens Antares (Siemens Medical, Erlanger, Germany) US cihazı ile yapıldı. Timus bezi supin pozisyonda suprasternal yaklaşımla transvers planda ve longitudinal planda incelendi. Timusun transvers planda en geniş boyutu ve longitudinal planda alanı ölçülerek not edildi. Ardından Hasselbach'ın tarif ettiği şekilde timik indeks hesaplandı (Transvers planda ölçülen en geniş boyut ile longitudinal planda ölçülen alan çarpımı).



Figür 3. Suprasternal yaklaşımla timusun transvers uzunluğunun ve alanının hesaplanmasının ultrasonografik gösterimi

3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin analizi SPSS for Windows 11.5 paket programında yapıldı. Sürekli değişkenlerin dağılımının normale yakın olup olmadığı Shapiro Wilk testi ile araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama \pm standart sapma veya ortanca (en küçük – en büyük) olarak kategorik değişkenler ise olgu sayısı ve (%) olarak gösterildi. Yaş grupları içerisinde beslenme şekli ile Tİ arasında istatistiksel olarak anlamlı birliktelik olup olmadığı Mann Whitney U testiyle incelendi. Antropometrik

ölçümlerle Tİ arasında anlamlı ilişkinin olup olmadığı Spearman'ın Korelasyon testiyle araştırıldı. Yaş grupları içerisinde Tİ üzerinde etkili olabilecek olası tüm faktörlerin birlikte etkileri Çoklu Değişkenli Doğrusal Regresyon analiziyle değerlendirildi. Her bir değişkene ait regresyon katsayısı ve %95 güven aralıkları hesaplandı. Tİ ölçümleri normale yakın dağılmadığı için regresyon analizlerinde logaritmik dönüşüm yapıldı. $p < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan 110 bebeğin tamamında timus probun suprasternal çentiğe yerleştirildiği yaklaşımla kolayca görüntülenebildi. Vakaların hepsinde timus anterior mediastende keskin ve düzgün sınırlara sahip, eko yapısı olarak karaciğeri andıran, homojen ya da ince granüler yapıda izlendi.

Çalışmaya katılan bebekler yaşlarına göre 4, 6, 9, 12 aylık olmak üzere gruplara ayrıldı. Dört aylık bebek grubunda 16, altı aylık bebek grubunda 48, dokuz aylık bebek grubunda 29, on iki aylık bebek grubunda ise 17 bebek yer aldı. Her grubun cinsiyet, boy, vücut ağırlığı, baş çevresi gibi demografik ve antropometrik özellikleri ile gereç-yöntem kısmında anlatıldığı şekilde hesaplanmış olan timik indeks değerleri Tablo 1’ de gösterilmiştir.

Tablo 1. Yaş Gruplarına Göre Bebeklerin Demografik ve Antropometrik Özellikleri ve Timik İndeks Düzeyleri

Değişkenler	4 Aylık (n=16)	6 Aylık (n=48)	9 Aylık (n=29)	12 Aylık (n=17)
Cinsiyet				
<i>Kız</i>	7 (%43,8)	20 (%41,7)	14 (%48,3)	9 (%52,9)
<i>Erkek</i>	9 (%56,3)	28 (%58,3)	15 (%51,7)	8 (%47,1)
Boy Uzunluğu (cm)	64,0±2,2	67,4±2,5	71,9±3,1	75,9±3,2
Vücut Ağırlığı (g)	6900±527,9	8047,1±920,9	9003,1±1284,0	10029,4±1092,4
Baş Çevresi (cm)	41,4±1,3	43,4±1,4	44,5±1,8	45,7±1,3
Timik İndeks	24,7 (10,6-108,5)	25,3 (8,7-71,8)	20,4 (7,0-38,6)	19,1 (9,6-84,5)

Tüm gruplar ele alındığında anne sütü alma oranının %96,36 olduğu görüldü. Dört aylık bebek grubunda 1, altı aylık bebek grubunda 2, dokuz aylık bebek grubunda ise 1 bebek annenin sütünün gelmemesi ya da bebeğin sütü almayı reddetmesi nedeniyle anne sütü alamamıştı.

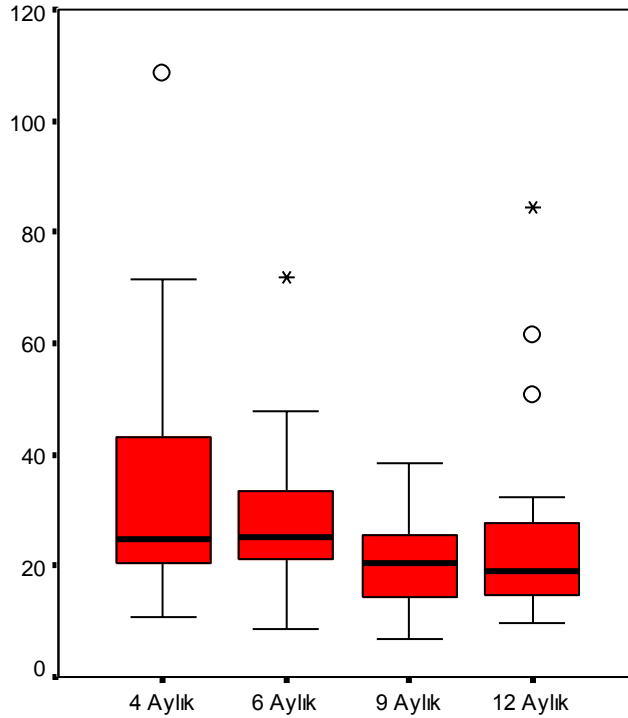
Anne sütüne devam etme konusunda ise dört ve altı aylık bebek gruplarında halen anne sütü alıyor olma oranı %87,5; dokuz aylık bebek grubunda %89,7 ve on iki aylık bebek grubunda ise %76,5 olarak saptandı.

Çalışmaya katılan bebeklerin mama alma oranları ise dört aylık bebek grubunda %25, altı aylık bebek grubunda %45,8; dokuz aylık bebek grubunda %27,6; on iki aylık bebek grubunda ise %23,5 olarak bulundu.

Çalışmaya katılan bebeklerin hiçbirine dört aydan önce ek gıda başlanmamıştı. Dört aylık bebeklerin hiçbiri ek gıda almıyorken, dokuz ve on iki aylık gruplarda yer alan bebeklerin tamamı ek gıda almaktaydı. Altı aylık bebek grubunda ise ek gıda alıyor olma oranı %47,9 olarak saptandı. Dokuz aylık bebek grubundaki 10 bebeğe (%34,5), on iki aylık bebek grubunda ise 6 bebeğe (%35,3) altı aydan önce ek gıda başlanmış olduğu görüldü. Bebeklerin yaş gruplarına göre beslenme şekillerinin dağılımı Tablo 2' de ve grafiksel olarak şekil 1' de gösterilmiştir.

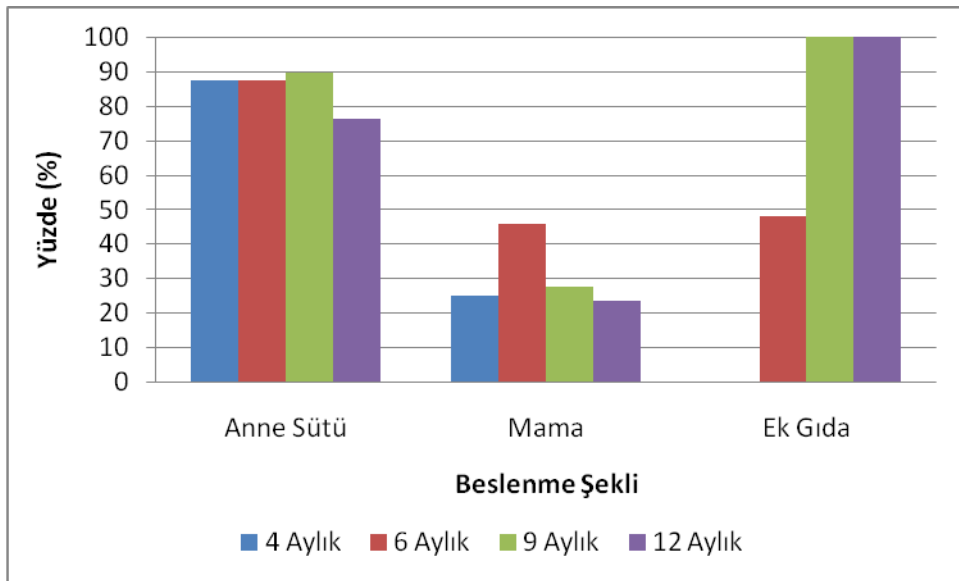
Tablo 2. Yaş Gruplarına Göre Bebeklerin Beslenme Şekilleri Yönünden Dağılımı

Değişkenler	4 Aylık (n=16)	6 Aylık (n=48)	9 Aylık (n=29)	12 Aylık (n=17)
Hiç Anne Sütü Almamış	1 (%6,3)	2 (%4,2)	1 (%3,4)	-
Halen Anne Sütü Alan	14 (%87,5)	42 (%87,5)	26 (%89,7)	13 (%76,5)
6 aydan önce Mama Alan	4 (%25,0)	22 (%45,8)	8 (%27,6)	4 (%23,5)
Ek Gıda Alan	-	23 (%47,9)	29 (%100)	17 (%100)
Ek Gıdaya Geçme Zamanı				
<i>6 Aydan Önce</i>	-	23 (%47,9)	10 (%34,5)	6 (%35,3)
<i>6.Aydan İtibaren</i>	-	-	19 (%65,5)	11 (%64,7)



Grafik 1. Yaş Gruplarına Göre TİMİK İndeks Düzeylerinin Dağılımı

Yaş gruplarına göre timik indeks değerlerinin dağılımları, grafiksel olarak şekil 2’ de gösterilmiştir. Değerler ortanca (minimum-maksimum) şeklinde verilmiştir. Yaş ilerledikçe timik indeksin azalma eğiliminde olduğu görülmektedir. Ancak timik indeks değeri açısından gruplar arasındaki fark her zaman istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır. Dört aylık grup ve altı aylık grup timik indeks değerleri açısından karşılaştırılınca istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır (p: 0,878). Altı ve dokuz aylık bebeklerin timik indeksleri karşılaştırıldığında ise dokuz aylık bebeklerin timik indeksinin altı aylık olanlara oranla istatistiksel anlamlılığa ulaşacak oranda küçük olduğu görülmüştür (p: 0,007). Dokuz ve on iki aylık bebekler karşılaştırıldığında ise timik indeksle arasındaki fark yine istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır (p:0,962).



Grafik 2. Yaş gruplarının beslenme şekline göre dağılımı

	4 Aylık	6 Aylık	9 Aylık	12 Aylık
Anne Sütü	87,5	87,5	89,7	76,5
Mama	25	45,8	27,6	23,5
Ek Gıda	0	47,9	100	100

Erkek ve kız bebeklerin timik indeks değerleri karşılaştırıldığında, tüm bebekler bir arada değerlendirildiğinde erkek bebeklerin timik indekslerinin kız bebeklerinkinden anlamlı derecede büyük olduğu saptandı (p: 0,047). Yaş grupları içerisinde cinsiyete göre timik indeks değerlerinin incelenmesi sonucunda ise erkek bebeklerin timik indekslerinin yalnız 9 aylık grupta yaşlıları kızların timik indekslerinden istatistiksel anlamlılığa ulaşacak boyutta büyük olduğu görüldü (p:0,016). Veriler Tablo 3’ de gösterilmiştir.

Tablo 3. Yaş Grupları İçerisinde Cinsiyete Göre Timik İndeks Düzeyleri

Cinsiyet	4 Aylık	6 Aylık	9 Aylık	12 Aylık
<i>Kız</i>	24,7 (12,5-71,5)	23,8 (8,7-71,8)	16,0 (7,0-38,6)	19,4 (11,6-61,5)
<i>Erkek</i>	24,7 (10,6-108,5)	28,1 (13,0-47,7)	23,5 (11,4-36,7)	15,3 (9,6-84,5)
p-değeri	1,000	0,158	0,016	0,423

Beslenme şeklinin timik indekse olan etkisinin yaş gruplarında incelenmesi sonucunda halen anne sütü alıyor olan bebeklerin timik indekslerinin almayanlara oranla daha büyük olma eğiliminde olduğu; mama ve ek gıda alanlarda ise timik indeksin daha küçük olma eğiliminde olduğu görüldü. Ek gıda başlama zamanının timik indekse olan etkisi konusunda ise çelişkili sonuçlar elde edildi. Dokuz aylık grupta ek gıdaya 6 aydan önce başlanan bebeklerin daha küçük timik indekse sahip olduğu görülürken on iki aylık grupta ek gıdaya erken başlanmış olanların daha büyük timik indekse sahip olduğu görüldü. Tablo 4’ de yaş grupları içerisinde bebeklerin beslenme şekillerinin timik indekse olan etkisi görülmektedir. Altı aylık bebek grubunda yalnız 2, dokuz aylık bebek grubunda ise yalnız 3 bebek anne sütü almıyor olduğundan halen

anne sütü alıp almamanın bu yaş gruplarında timik indekse etkisi değerlendirilememiştir. Ek gıda alıyor olmanın timik indekse olan etkisinin incelenmesi konusunda ise dört aylık gruptaki bebeklerin hiçbiri ek gıda almadığından; dokuz ve on iki aylık gruptaki bebeklerin ise tamamı ek gıda alıyor olduğundan yalnız altı aylık grupta söz konusu analiz yapılabilirdi. Sonuçta Tablo 4’ de de görüldüğü üzere analizi yapılabilen yaş gruplarının hiçbirinde beslenme şeklinin timik indekse istatistiksel anlamlılığa ulaşabilecek oranda bir etkisi gösterilememiştir.

Tablo 4. Yaş Grupları İçerisinde Bebeklerde Beslenme Durumlarına Göre Timik İndeks Düzeyleri

Değişkenler	4 Aylık	6 Aylık	9 Aylık	12 Aylık
Halen Anne Sütü				
<i>Almayan</i>	16,6 (12,5-20,7)	24,1 (22,2-29,9)	21,7 (13,1-23,5)	16,9 (12,5-84,5)
<i>Alan</i>	25,2 (10,6-108,5)	25,9 (8,7-71,8)	19,8 (7,0-38,6)	19,4 (9,6-61,5)
p-değeri	AY	0,796	AY	0,956
Mama				
<i>Almayan</i>	25,2 (10,6-108,5)	27,3 (13,0-47,7)	21,5 (7,0-38,6)	15,9 (9,6-61,5)
<i>Alan</i>	20,5 (12,5-38,1)	24,7 (8,7-71,8)	19,3 (13,0-31,9)	34,8 (12,5-84,5)
p-değeri	0,212	0,687	0,793	0,412
Ek Gıda Alan				
<i>Almayan</i>	24,7 (10,6-108,5)	27,7 (8,7-71,8)	-	-
<i>Alan</i>	-	25,1 (9,7-43,7)	20,4 (7,0-38,6)	19,1 (9,6-84,5)
p-değeri	-	0,543	-	-
Ek Gıdaya Geçiş				
<i>6 Aydan önce</i>	-	25,1 (9,7-43,7)	16,5 (10,8 31,9)	23,6 (12,5-84,5)
<i>6.Aydan İtibaren</i>	-	-	21,7 (7,0-38,6)	15,7 (9,6-61,5)
p-değeri	-	-	0,179	0,216
p-değeri	-	-	0,179	0,216

AY= Analiz Yapılamadı

Doğum ağırlığı, boy, vücut ağırlığı, baş çevresi gibi antropometrik ölçümlerle timik indeks arasında anlamlı ilişki olup olmadığı araştırıldığında dört aylık grupta bebek doğum ağırlığı, vücut ağırlığı ve baş çevresi ile timik indeks arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmamıştır ($p>0,05$). Fakat bebeklerin boyu arttıkça timik indeksin de istatistiksel anlamlılığa ulaşacak miktarda artıyor olduğu gösterilmiştir ($r=0,538$ ve $p=0,031$).

Altı aylık bebek grubunda boy uzunluğu, vücut ağırlığı ve baş çevresi ile timik indeks arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmamıştır ($p>0,05$). Fakat bebek doğum ağırlığı arttıkça timik indeksin anlamlı olarak artmakta olduğu saptanmıştır ($r=0,305$ ve $p=0,035$).

Dokuz ve on iki aylık bebek gruplarında ise bebek doğum ağırlığı, boy uzunluğu, vücut ağırlığı ve baş çevresi ile timik indeks arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 5'de de görüldüğü gibi doğum ağırlığı ile timik indeks arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon yalnız altı aylık bebek grubunda; boy uzunluğu ile timik indeks arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon yalnız dört aylık bebek grubunda saptanmıştır. Baş çevresi ve vücut ağırlığı incelenen yaş gruplarının hiçbirinde timik indeksle istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon göstermemiştir.

Tablo 5. Yaş Grupları İçerisinde Bebek Doğum Ağırlığı, Boy Uzunluğu, Vücut Ağırlığı ve Baş Çevresi ile Timik İndeks Arasındaki Korelasyon Katsayıları ve Önemlilik Düzeyleri

Değişkenler	4 Aylık	6 Aylık	9 Aylık	12 Aylık
Doğum Ağırlığı				
<i>Korelasyon Katsayısı</i>	-0,049	0,305	0,324	0,453
p-değeri	0,858	0,035	0,086	0,068
Boy Uzunluğu				
<i>Korelasyon Katsayısı</i>	0,538	0,153	0,200	0,105
p-değeri	0,031	0,298	0,297	0,689
Vücut Ağırlığı				
<i>Korelasyon Katsayısı</i>	-0,090	0,133	0,204	0,343
p-değeri	0,741	0,369	0,288	0,178
Baş Çevresi				
<i>Korelasyon Katsayısı</i>	-0,041	-0,116	0,258	-0,106
p-değeri	0,882	0,432	0,177	0,685

Bir sonraki aşamada Tablo 6’ da da görüldüğü gibi her bir yaş grubu içerisinde timik indeks ile ilişkili olan faktörler ile timik indeksi etkileyebileceği düşünülen aday faktörler (tek değişkenli analizlerde $p < 0,25$ olarak saptanan değişkenler) bir araya getirilerek timik indeks üzerinde en fazla belirleyici olan etkenler çoklu değişkenli doğrusal regresyon analizi kullanılarak araştırıldı.

Dört aylık bebek grubunda boy uzunluğu ve mama ile beslenme durumu en olası etkenler olarak görüldü. Bu iki etkenin timik indeks üzerinde birlikte etkileri incelendiğinde söz konusu faktörlerin istatistiksel olarak anlamlı bir belirleyiciliğinin olmadığı görüldü ($p > 0,05$).

Altı aylık bebek grubunda bebek doğum ağırlığı ve cinsiyetin en olası etkenler olduğu görüldü. Bu iki etkenin timik indeks üzerinde birlikte etkileri incelendiğinde söz konusu faktörlerin istatistiksel olarak anlamlı bir belirleyiciliğinin olmadığı saptandı ($p>0,05$).

Dokuz aylık bebek grubunda bebek doğum ağırlığı, baş çevresi, ek gıdaya geçme zamanı ve cinsiyet aday faktör olarak alınmıştır. Timik indeks üzerinde birlikte etkileri incelendiğinde söz konusu faktörlerin istatistiksel olarak anlamlı bir belirleyiciliğinin olmadığı saptandı ($p>0,05$).

On iki aylık bebek grubunda ise bebek doğum ağırlığı, vücut ağırlığı ve ek gıdaya geçme zamanı aday etkenler olarak seçilmiş fakat timik indeks üzerinde faktörlerin birlikte etkileri incelendiğinde söz konusu faktörlerin de istatistiksel olarak anlamlı bir belirleyiciliğinin olmadığı saptandı ($p>0,05$).

Tablo 6. Her Bir Yaş Grubu İçerisinde Timik İndeks Üzerinde Etkili Olabilecek Faktörlerin Çoklu Değişkenli Doğrusal Regresyon Analizine Göre Birlikte Etkilerinin İncelenmesi

Değişkenler	Regresyon Katsayısı	Alt Sınır	Üst Sınır	p-değeri
4 Aylık				
<i>Boy Uzunluğu</i>	0,11690	-0,03240	0,26621	0,115
<i>Mamayla Beslenme</i>	-0,25485	-1,00387	0,49416	0,475
6 Aylık				
<i>Bebek Doğum Ağırlığı</i>	0,00018	-0,00009	0,00045	0,194
<i>Erkek Faktör</i>	0,12739	-0,13202	0,38681	0,328
9 Aylık				
<i>Bebek Doğum Ağırlığı</i>	-0,000005	-0,00043	0,00042	0,982
<i>Erkek Faktör</i>	0,28426	-0,11548	0,68400	0,155
<i>Baş Çevresi</i>	0,03514	-0,06375	0,13403	0,470
<i>6 Aydan Önce Ek Gıdaya Geçmek</i>	-0,06576	-0,40705	0,27554	0,694
12 Aylık				
<i>Bebek Doğum Ağırlığı</i>	0,00030	-0,00011	0,00071	0,137
<i>Vücut Ağırlığı</i>	0,00016	-0,00013	0,00044	0,260
<i>6 Aydan Önce Ek Gıdaya Geçmek</i>	0,13341	-0,53129	0,79812	0,672

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Timus ön mediastende yerleşmiş, T hücrelerinin diferansiasyon ve maturasyonunda rol oynayan önemli bir lenfoproliferatif organdır (3). Yenidoğanlarda, infantlarda ve iki yaşa kadar olan çocuklarda timus ultrasonografi ile kolaylıkla görüntülenebilir. US'de timus anterior mediastende yerleşmiş, keskin ve düzgün sınırlara sahip, eko yapısı olarak karaciğeri andıran, homojen ya da ince granüler yapıda bir organ olarak görülür (18,19). Kolay uygulanabilmesi, düşük maliyeti, hastayı iyonizan radyasyon ya da kontrast maddeye maruz bırakmadan ve bebeklerin sedasyonuna ihtiyaç duyulmadan yapılabilmesi US' nin bebeklerde timus görüntüleme alanındaki avantajlarıdır (3). US timusun yerleşim yeri, uzanımı, şekli, ekojenitesi gibi önemli morfolojik özellikleri hakkında verdiği bilgilere ek olarak, bezin morfometrik parametreleri konusunda da güvenilir veriler sağlar (18).

Timusun boyutları normal ve patolojik timusun ayırt edilmesinde önemli bir parametredir. Değişik derecelerde timik hipoplazinin bulunduğu Wiskott-Aldrich Sendromu, Di George Sendromu, ağır kombine immün yetmezlik (SCID); timik hiperplazi ve timomanın sıklıkla eşlik ettiği Myastenia Gravis timus boyutlarının dikkatle incelendiği durumlardandır (3,4). Sağlıklı bireylerde de timus boyutlarında büyük varyasyonlar görülebilmektedir. Timik patolojileri normal varyasyonlardan ayırt etmek her zaman kolay olmamaktadır. Timus boyutu enfeksiyon, malnütrisyon, stres, steroid kullanımı gibi birçok değişkenden etkilenebilmektedir (4). Bunlara ek olarak özellikle bebeklerde timus boyutlarının yaş, cinsiyet, boy, vücut ağırlığı gibi değişkenlere bağlı olarak farklılıklar gösterdiği bilinmektedir (3,5).

Timus boyutları hakkındaki çalışmalar çoğunlukla bebeklerde ve sınırlı serilerde yapılmıştır. Bazı çalışmalarda timus boyutu ölçümü olarak anteroposterior kalınlık ve transvers çap kullanılırken bazılarında kraniokaudal uzunluk tercih edilmiştir (67). Kızılcın ve arkadaşları 161 bebeği inceledikleri çalışmalarında timusun kraniokaudal boyutunun yaşıla artma eğiliminde olduğunu, anteroposterior ve transvers çaplarına daha az değiştüğünü bildirmişlerdir (20). Ne var ki literatürde asıl kabul gören Hasselbalch ve arkadaşlarınınca 1996'da tanımlanan Timik İndeks hesaplamasının timus boyutlarının tespitinde kullanılmasıdır. Timik indeks hesaplanırken önce trans-sternal yaklaşım ile timusun en geniş transvers çapı saptanmakta ardından en geniş sagittal alan bulunarak bu 2 ölçüm değeri birbiri ile çarpılmaktadır (66). Görüldüğü üzere timik indeks aslında timus için bir hacim tahmini yöntemidir. Post-mortem çalışmalarda timik indeksin yalnızca timusun hacmi ile değil gerçek ağırlığı ile de iyi korelasyon göstermekte olduğu saptanmıştır. Hasselbalch ve arkadaşları tanımladıkları timik indeksin otopsi sonrası saptanan gerçek timus ağırlığı ve hacmi ile güçlü korelasyonun gösterdiğini vurgulamışlardır (sırasıyla $r=0.87$ ve $r=0.80$) (66,68,69). Benzer bir sonuç in-vivo bir çalışmada da elde edilmiştir. Varga ve arkadaşları her iki timus lobunun ayrı ayrı uzunluk, genişlik ve kalınlığını ölçüp timus loblarının birer prizma olduğunu varsayarak hesapladıkları tahmini timik hacim değeri ile Hasselbalch ve arkadaşlarının tanımladıkları yöntemle hesaplanan timik indeks değeri arasında güçlü bir pozitif korelasyon olduğunu saptamışlardır (66). Timik indeks güvenilir ve hesaplaması kolay bir parametre olduğundan çalışmalarda sıklıkla kullanılmaktadır. Bebeklerde timus boyutu ile ilgilenen bilim adamlarından Benn ve arkadaşları (70), Garly ve arkadaşları (71), İşcan ve arkadaşları (72), Jeppesen ve arkadaşları (73,74), Varga ve arkadaşları (67) ve Zeyrek ve arkadaşları (75) çalışmalarında timik indeksi kullanmışlardır. Bizde

çalışmamızda timus boyutlarının hesaplanmasında uygulaması kolay ve güvenilir bir yöntem olduğundan timik indeksi kullanmayı tercih ettik.

Bir dönem 'ruhun evi' olarak adlandırılmış olan timus bezinin immün sistemin gelişimindeki öneminin anlaşılması ile timus fizyolojisi ve sağlık üzerine olan etkileri hakkındaki çalışmalar hız kazanmıştır. Aaby ve arkadaşları Gine-Bissau Cumhuriyeti'nde yürüttükleri ve 278 bebeğin 2 yaşına kadar izlendiği çalışmalarında timik indeksin bebek ölüm oranı ile korele olduğunu bulmuşlardır. Bu korelasyonun enfeksiyonlara bağlı bebek ölümlerinin daha sık olduğu hayatın ilk yılının ikinci altı ayında daha belirgin olduğu, hayatın ikinci yılındaysa söz konusu korelasyonun azaldığı vurgulanmıştır. Sonuçta yazarlar timik indeksin immün kapasitenin bir göstergesi olduğunu belirtmişlerdir (76). Garly ve arkadaşlarıysa yine Gine-Bissau Cumhuriyeti'nde toplam 923 bebeğin verilerini derledikleri çalışmalarında 6 aylık bebeklerde yapılan değerlendirmede timik indeksi büyük olan bebeklerin mortalite oranının daha düşük olduğunu, küçük timus boyutlarının bebek ölümleri için bağımsız ve güçlü bir risk faktörü olduğunu saptamışlardır. Çalışmada timus boyutunun 2 katına çıkmasının bebeklerde mortaliteyi %70 azalttığı bulunmuştur (71).

Timus boyutu ve mortalite oranı arasındaki ilişkinin incelendiği çalışmalar enfeksiyonlara bağlı bebek ölümlerinin sıkça görüldüğü yerleşim yerlerinde yapılmıştır. Geçirilen enfeksiyonların, malnütrisyonun ve stresin timus boyutlarını azalttığı, timik involüsyon sürecini hızlandığı bilinmektedir (3, 71, 76). Söz konusu bebeklerin timusları küçük olduğundan mı enfeksiyona daha yatkın oldukları yoksa geçirilen enfeksiyonlara bağlı mı timik involüsyon süreçlerinin hızlandığı konusu tartışmalıdır. Garly ve arkadaşları makalelerinde timusu küçük olan bebeklerin hücresel

immunitelerinin bozuk olabileceğini; küçük timus hacminin küçük T hücre havuzu anlamına geldiğini ve bu nedenle yüksek enfeksiyon riski olan bölgelerde yaşayan çocuklar için bu dar T lenfosit spektrumu enfeksiyonlara karşı yeterli koruma sağlayamayabileceğini öne sürmüşlerdir (71). Varga ve arkadaşları Slovakya’da 212 term yenidoğanda yaptıkları çalışmalarında kandaki lenfosit sayısı ile timus boyutu arasında anlamlı bir korelasyon olduğunu saptamışlardır. Sonuç olarak timus boyutunun boy, vücut ağırlığı, baş çevresi gibi antropometrik ölçümlere ek olarak özellikle malnütrisyon ya da başka kronik rahatsızlıkların takibinde kullanılabileceğini belirtmişlerdir (77). HIV pozitif çocuklarda timus boyutu ile CD4+ T-lenfosit sayısı arasında pozitif bir korelasyon olduğu, dahası timusun prematür involüsyonunun HIV pozitif çocuklarda enfeksiyonun progresyonunun bir göstergesi olduğu bildirilmiştir. Sonuç olarak timus boyutunun immünolojide bir tanı ve takip parametresi olarak kullanılabileceği belirtilmiştir (78). Varga ve arkadaşlarının da vurguladıkları gibi özellikle enfeksiyon ve malnütrisyon riskinin fazla olduğu geri kalmış ve gelişmekte olan ülkelerde timus boyutları bebek gelişiminin takibinde diğer antropometrik ölçümlere ek olarak kullanılabilir (77).

Timus boyutlarının genel sağlık hatta mortalite üzerine olan etkilerinin fark edilmesi ile timik involüsyon sürecine etki etmesi muhtemel faktörler araştırılmaya başlanmıştır. Biz de çalışmamızda bebeklerin sağlıklı gelişimi için hayati öneme sahip olan timus bezinin boyutlarına yaş, cinsiyet, doğum ağırlığı, boy, baş çevresi, beslenme şekli gibi değişkenlerin etkilerini inceledik. Fizyolojik değişkenlerin timus bezine olan etkilerinin ortaya konması, timus boyutlarındaki değişikliklerin normal mi yoksa patolojik mi olduğu ayrımının yapılmasına yardım edecektir.

Çalışmamızda bebeklerin yaşları arttıkça timik indeks değerlerinin azalma eğiliminde olduğu görüldü. Ardışık yaş grupları timik indeks değerleri açısından birbirleriyle karşılaştırılınca grupların timik indeks ortanca değerleri yaş ilerledikçe azalıyor olsa da aradaki fark yalnız 6 aylık bebek grubu ile 9 aylık bebek grubu karşılaştırılınca istatistiksel anlamlılığa ulaşabildi. Bu sonuç literatürle uyumludur. Yekeler ve arkadaşları 151 bebeği inceledikleri çalışmalarında timus boyutlarının 4-6 aya kadar arttığını ardından 6-8 ay civarında azalmaya başladığını belirtmişlerdir (79). Çalışmamızda timik indeks değerindeki azalmanın 6. aydan sonra istatistiki anlamlılığa ulaşıyor olması, bebeklere çoğunlukla bu aydan sonra ek gıda başlanıyor olmasının involüsyon sürecini hızlandırıyor olabileceğini düşündürdü.

Cinsiyetin timus boyutuna olan etkisi konusunda çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Caffey ve arkadaşları timusun 2 yaşına kadar erkek bebeklerde kızlara göre daha büyük olduğunu bulmuşlardır (80). Yetişkinleri de içeren nekropsisi çalışmalarında kadınların timus hacimlerinin erkeklerden %20 daha az olduğu bildirilmiştir. Ne var ki veriler vücut ağırlığına göre düzeltildiğinde iki cins arasındaki fark ortadan kalkmıştır (81). İşcan ve arkadaşları çalışmalarında iki cins arasında timik indeks açısından bir fark bulamamışlardır fakat timusu büyük olan çocukların çoğunun erkek, timusu küçük olanların çoğununsa kız olduğunu belirtmişlerdir (72). Kızılcan ve arkadaşları ise çalışmalarında cinsiyetin timus boyutlarına bir etkisini gösterememişlerdir (20). Yekeler ve arkadaşları 0-2 yaş arası bebekleri inceledikleri çalışmalarında erkek bebeklerde timus boyutu biraz daha büyük olsa da bu farkın istatistiki anlamlılığa ulaşmadığını bildirmişlerdir (79). Biz çalışmamızda tüm bebekler bir arada değerlendirildiğinde erkek bebeklerin timuslarının kızlarinkinden anlamlı derecede büyük olduğunu saptadık. Yaş grupları içinde yapılan analizdeyse yalnızca 9 aylık grupta erkek bebeklerin timik

indeksinin kız bebeklerinkinden anlamlı derecede büyük olduğu görüldü. Timus boyutları değerlendirilirken erkek bebeklerde timusun yaşlıları kızlara göre biraz daha büyük olabileceği akılda tutulmalıdır. Bu farkın iki cinsiyet arasındaki boy ve kilo farkından da kaynaklanıyor olabileceği dikkate alınmalıdır.

Literatürde doğum ağırlığı, boy, vücut ağırlığı ve baş çevresi gibi antropometrik ölçümlerin timus boyutuna etkisini inceleyen çok sayıda çalışma vardır. İşcan ve arkadaşları timik indeks ve doğum ağırlığı arasında pozitif bir korelasyon saptamışlardır ($r=0.375$, $p=0.002$) (72). Doğum ağırlığı ve timik indeks arasında benzer bir korelasyon Yekeler ve arkadaşlarının çalışmasında da saptanmıştır ($r=0.538$, $p<0.001$) (79). Bizim çalışmamızda da diğer yaş gruplarında saptanamamış olsa da 6 aylık grupta doğum ağırlığı ile timik indeks arasında anlamlı korelasyon saptandı ($r=0.305$, $p=0.035$). Diğer yaş gruplarında söz konusu iki değişken arasında anlamlı korelasyon saptanamamış olması bu gruplardaki bebek sayısının azlığından kaynaklanıyor olabilir.

Çalışmamızda boy ve timik indeks arasında ise yalnız 4 aylık bebeklerin olduğu grupta anlamlı korelasyon saptandı ($r=0.538$, $p=0.031$). Benzer şekilde İşcan ve arkadaşları da yenidoğanlarda yaptıkları çalışmalarında timik indeks ve boy uzunluğu arasında anlamlı ilişki saptamışlardır ($r=0.262$, $p=0.035$) (72). Yekeler ve arkadaşlarının çalışmasında da term yenidoğanlarda timik indeks ve boy uzunluğu arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır ($r=0.485$, $p<0.01$) (79).

Benn ve arkadaşları ve Varga ve arkadaşları çalışmalarında baş çevresi ve timik indeks arasında pozitif korelasyon olduğunu bildirmişlerdir (70,77). Bu sonuçlar Godfrey ve arkadaşlarının yenidoğan döneminde baş çevresinin timus boyutu ile negatif korelasyon gösterdiğini bildirdikleri ve buna göre intrauterin orantısız büyümeye bağlı

geliştiği düşünölen büyük baş çevresinin küçük timus ve ilerleyen dönemde alerjik hastalık gelişimi riskiyle bağlantılı olduğunu vurguladıkları çalışmalarının sonuçlarıyla çelişmektedir (82). Bizim çalışmamızdaysa hiçbir yaş grubunda baş çevresi ile timik indeks arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı.

Beslenmenin timus boyutlarına olan etkisi konusu özellikle malnütrisyonun sıkça rastlandığı geri kalmış ve gelişmekte olan ölkelerde çalışılmıştır. Malnütrisyonunda timus boyutlarının küçüldüğü ve tedavi ile normal boyutlarına tekrar ulaştığı gösterilmiştir (82). Diğer antropometrik ölçümlere ek olarak timik indekste malnütrisyonun takibinde kullanılabileceği bildirilmiştir (77).

Gelişmiş ölkelerdeyse özellikle bebek beslenmesinde çok önemli yere sahip olan anne sütünün timus boyutlarına olan etkisi incelenmiştir. Bilindiği gibi anne sütü bebeğin gereksinim duyduğu besin maddelerini uygun miktarda ve kalitede içermesi, ayrıca enfeksiyonlara karşı koruyucu özellikleri yüzünden yaşamın ilk anından itibaren verilmesi gereken tek fizyolojik bebek besinidir (28). Dünya Sağlık Örgütü bebeklere hayatlarının ilk altı ayında sadece anne sütü verilmesini ve daha sonra ek gıdalarla birlikte anne sütüne devam edilmesini önermektedir (30). Anne sütünün içerdığı immünolojik faktörler aracılığıyla bebekleri enfeksiyonlara karşı koruduğu uzun zamandır bilinmektedir (38). Hasselbalch ve arkadaşlarının anne sütü alan bebeklerde timus boyutlarının daha büyük olduğunu gösterdikleri çalışmaları, anne sütünün içerdığı immünolojik maddelerle bebeğin immün sistemine yaptığı pasif katkıya ek olarak bizzat timik involüsyon sürecine olan etkisi ile aktif bir şekilde bebeğin immün sistemini şekillendiriyor olduğunu düşündürmektedir (68,69).

Hasselbalch ve arkadaşları 47 bebeği yenidoğan döneminde ve 4 aylık oldukları dönemde değerlendirdikleri çalışmalarında anne sütü alan bebeklerin timuslarının mama ile beslenenlerinkinden anlamlı derecede büyük olduğunu, sadece anne sütü alan bebeklerin timuslarının sadece mama alanlarınkinin neredeyse 2 katı kadar olduğunu saptamışlardır. Beslenmelerinde anne sütü ve mama birlikte kullanılan çocuklarda ise alınan anne sütü miktarına yani doza bağlı olarak timus boyutunun değişiyor olabileceğini düşündürecek şekilde sadece anne sütü alan bebeklerinkinden küçük, sadece mama alan bebeklerinkindense büyük timik indeks değerleri saptanmıştır (68).

Bu durum anne sütünde bulunan antimikrobial faktörlerin bebeği enfeksiyonlardan ve dolayısıyla enfeksiyona sekonder prematür timik involsyondan koruyordolmasından kaynaklanıyor olabilir. Ne var ki söz konusu çalışmada anne sütü alan ve almayan gruplar arasında takip süresince geçirilen enfeksiyonlar açısından bir fark saptanamamıştır. Fakat subklinik enfeksiyonlar ve onların timik involüsyon sürecine olan etkileri ekarte edilememiştir.

Timik involüsyon sürecine etki ettiği bilinen faktörlerden biriside strestir. Akut stresin muhtemelen endojen steroidlerin sitolitik etkisine bağlı olarak timus korteksinde hızlı bir timosit kaybına dolayısıyla prematür timik involüsyona neden olduğu bilinmektedir. Mama ile beslenen bebeklerin anne sütü alan bebeklerden daha yoğun stres altında olduğuna inanmayı gerektirecek herhangi bir kanıt olmasa da emzirmenin anne ile ocuk arasında sağlıklı bir duygusal bağ kurulmasını ve çocuğun kendisini güvende hissetmesini sağladığı düşünülmektedir (37). Bu da anne sütünün timus boyutuna olan etkisine katkıda bulunan faktörlerden olabilir.

Yekeler ve arkadaşları 151 bebeği inceledikleri çalışmalarında anne sütü alan bebeklerde timik indeksin mama alanlarındakinden daha büyük olduğunu fakat bu farkın istatistiki anlamlılığa ulaşmadığını bildirmişleridir (79). Biz de çalışmamızda beslenme şeklinin timik indekse olan etkisinin yaş gruplarında incelenmesi sonucunda halen anne sütü almakta olan bebeklerin timik indekslerinin almayanlara oranla daha büyük olma eğiliminde olduğunu; mama ve ek gıda alanlarda ise timik indeksin daha küçük olma eğiliminde olduğunu fakat söz konusu farkın analiz yapılan grupların hiçbirinde istatistik anlamlılık düzeyine ulaşmadığını saptadık. Bu durumun gruplardaki bebek sayılarının azlığından kaynaklanıyor olabileceği düşünüldü.

Çalışmamızda bebek sayıları özellikle dört ve on iki aylık bebek gruplarında korelasyon ve regresyon analizlerini gerçekleştirmek için yeterli değildir. Daha geniş serilerde yapılacak benzer çalışmalar farklı sonuçlar verebilir.

Timus boyutunu etkileyebilecek bir çok faktör olması bu konunun daha geniş serilerde incelenmesini gerektirmektedir. Biz çalışmamıza toplam 110 bebek aldık. Bu sayı literatürde ki benzer çalışmalarda yer alan bebek sayılarına yakındır. Hasselbalch ve arkadaşları anne sütü ile beslenmenin timik indekse olan etkisini inceledikleri çalışmaları sırasıyla 47 ve 50 bebekte yapmışlardır (68,69). Yekeler ve arkadaşlarının çalışması ise 151 bebek ile yapılmıştır (79).

Çalışmamızın limitasyonları arasında bebeklerin anne sütü alma miktarının ve geçirdikleri enfeksiyonların sayısının sorgulanmamış olması sayılabilir. Medikal tedavi gerektiren ciddi enfeksiyonlar sorgulanıp bu öyküye sahip olanlar çalışma dışı bırakılmıştı. Ne var ki geçirilmiş minör hatta subklinik enfeksiyonlar da timus boyutunu etkiliyor olabilir. Bu etki hatırlama problemleri nedeniyle sadece ailelerin sorgulanması

ile ortadan kaldırılamayacağından en doğru çözümün daha büyük serileri çalışmak olduğunu düşünüyoruz.

Bir diğer limitasyonumuz ise ilk 4 ayda hiç anne sütü almayan bebek sayımızın istatistiksel olarak yeterli olmayıp karşılaştırma yapılamamış olmasıdır.

Çalışmamızda, istatistiki anlamlılığa ulaşmamış olsa da, sonuçlarımız anne sütü ile beslenmenin timusun involüsyonunu yavaşlatıyor olduğunu, ek gıda ve mama ile beslenmeninse süreci hızlandırıyor olduğunu düşündürmektedir.

Normal ve patolojik timusun belirlenmesinde timusun boyutu önemli bir parametre olduğundan bu boyutu etkilemesi muhtemel yaş, cinsiyet, beslenme şekli, boy, doğum ağırlığı gibi değişkenlerin etkilerinin bilinmesi timus boyutları normalden farklı olan bebeklere gereksiz, zahmetli hatta sternotomi gibi travmatik ileri tetkiklerin yapılmasını önleyecektir.

6. KAYNAKLAR

- 1- Jacobs MT, Fursh DP, Donnelly LF. The right place at the wrong time: historical perspective of the relation of thymus gland and pediatric radiology. *Radiology* 1999;210:11-16.
- 2- Nishino M, Ashiku SK, Kocher ON, Thurer RL, Boiselle PM, Hatabu H. The Thymus: A comprehensive review. *Radiographics* 2006; 26:335-348.
- 3- Nasserı F, Eftekhari F. Clinical and radiologic review of the normal and abnormal thymus: Pearls and pitfalls. *Radiographics* 2010; 30: 413-428.
- 4- Rosenow EC 3rd, Hurley BT. Disorders of thymus: A review. *Arch Intern Med.* 1984 Apr; 144 (4): 763-770.
- 5- Lele SM, Lele MS, Anderson VM. The thymus in infancy and childhood: Embryologic, anatomic and pathologic considerations. *Chest Surg Clin N Am* 2001;11: 233-253.
- 6- Suster S, Rosai J. Histology of the normal thymus. *Am J Surg Pathol* 1990; 14: 284-303.
- 7- Junqueira LC, Carneiro J, Kelley RO. *Basic Histology*. 10th edition pp:273-277, McGraw-Hill Co. New York, USA,2003.
- 8- Arıncı K, Elhan A. *Anatomi*, pp:445-446, Güneş Tıp Kitapevi, Ankara, 1997.
- 9- Jaretzki A 3rd, Bethea M, Wolff M, Olarte MR, Lovelace RE, Penn AS, Rowland L. A rational approach to total thymectomy in the treatment of Myasthenia Gravis. *Ann Thorac Surg.* 1977 Aug; 24 (2): 120-130.
- 10- Jaretzki A 3rd, Wolff M. 'Maximal' thymectomy for Myasthenia Gravis: Surgical anatomy and operative technique. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1988;96 (5): 711-716.
- 11- Nasserı F, Eftekhari F. Ectopic thymus presenting as a right-side cervical mass in an infant. *Pediatr Radiol* 2009; 39 (1):90.

- 12- Hiraumi H, Tabuchi K, Kitajiri S. Dermal thymus: case report and review of the literature. *Am J Otolaryngol* 2001; 22 (4): 294-296.
- 13- Seinmann GG. Changes in the human thymus during aging. *Curr Top Pathol.* 1986;75: 43-88.
- 14- Kendall MD, Johnson HR, Singh J. The weight of the human thymus gland at necropsy. *J Anat.* 1980; 131 (3): 483-497.
- 15- Tausend ME, Stern WZ. Thymic patterns in the newborn. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1965; 95:125-130.
- 16- Meza PM, Benson M, Solis TL. Imaging of mediastinal masses in children. *The Radiologic Clinics of North America: The pediatric chest* 1993 May; 31 (3):586.
- 17- Kuhn JP, Slovis TL, Silver FN. Mediastinum. In: *Caffey's pediatric X-ray diagnosis*, 9 th edition, pp 637-695, Mosby, St Louis, USA, 1993.
- 18- Han BK, Suh YL, Yoon HK. Thymic ultrasound. *Pediatr Radiol* 2001; 31 (7): 474-479.
- 19- Han BK, Babcock DS, Oestreich AE. Normal thymus in infancy: Sonographic characteristic. *Radiology* 1989; 170 (2): 471-474.
- 20- Kizilcan M, Bilaloglu P, Tamac NI. Changes in normal thymus size during infancy: Sonographic evaluation. *Eur Radiol* 1995; 5: 55-59.
- 21- Baron RL, Lee JKT, Sagel SS. Computed tomography of the normal thymus. *Radiology* 1982; 142 (1):121-125.
- 22- Cory DA, Cohen MD, Smith JA. Thymus in the superior mediastinum simulating adenopathy: Appearance on CT. *Radiology* 1987; 162 (2): 457-459.
- 23- Levy MS, Agid R, Sella T. Age related changes in CT attenuation of the thymus in children. *Pediatr Radiol* 2000; 30: 566-569.

- 24- Siegel MJ, Glazer HS, Wiener JI. Normal and abnormal thymus in childhood: MR imaging. Radiology 1989; 172 (2) 367-371.
- 25- Sasaki M, Kuwabara Y, Ichiya Y. Differential diagnosis of thymic tumours using a combination of ¹¹C-methionine PET and FDG PET. J Nucl Med 1999; 40:1595-1601.
- 26- Tambağ A. Timusun 0-2 yaş grubunda ultrasonografik değerlendirilmesi ve boyutlarının klinik değişkenlerle karşılaştırılması. İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı bitirme tezi, İstanbul,2001.
- 27- Kurdoğlu G, Saner G: Süt çocuğunun beslenmesi, In: Pediatri. Edited by Neyzi O, Ertuğrul E. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, 1993, pp:377-390.
- 28- Coşkun T: Anne sütü ile beslenme, In: Çocuk Sağlığı Temel Bilgiler. Edited by Tunçbilek E. Ankara, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınevi, 1995, pp:19-46
- 29- Özalp İ: Ek gıdalara başlama, anne sütünden ayrılma dönemi ve yapay beslenme, In: Çocuk Sağlığı Temel Bilgiler. Edited by Tunçbilek E. Ankara, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınevi, 1995, pp:45-65
- 30- World Health Organization. Global strategy for infant and young child feeding. The optimal duration of exclusive breastfeeding. A54/INF. DOC./4.1 May 2001
- 31- Children in the Tropics, feeding babies: From breast milk to the family dish. 1992; International Children's Centre-Paris
- 32- Coşkun, T. " Anne Sütü İle Beslenme", Katkı Pediatri Dergisi, Cilt: 25, Sayı: 2, S. 172, 175, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı Ve Çocuk Sağlığı Enstitüsü Yayını, Ankara, 2003.
- 33- Özalp İ: Anne sütü ve anne sütü ile beslenme. Katkı Pediatri Dergisi (1): 1996; 37-52.

- 34- Dewey KG, Heinig MJ, Nommesen LA: Differences in morbidity between breast-fed and formula-fed infants. *J Pediatr.* 1995; 126: 696-702
- 35- Breastfeeding and alternatives. In: Michaelsen KF, Weaver L, Branca F, Robertson A (eds). *Feeding and Nutrition of Young Infants and Children, Guidelines for the WHO European Region, with Emphasis on the Former Soviet Countries*, WHO Regional Publications, European series, No.87, 2000; 127-167.
- 36- Curan JS, Barness LA. The feeding of infants and children. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds). *Nelson Textbook of pediatrics*, 16th edition, WB Saunders Company, Philadelphia, 2000: 149-166.
- 37- Fulhan J, Collier S, Duggon C. Update on pediatric nutrition and growth. *Curr Opin Pediatr* 2003; 15: 323-332.
- 38- Mete E, Bavbek N, Dayı S, Erkmen M, Andıran F. In Vitro Antifungal Effect Of Human Milk. *Allergy Asthma Proc* 2006; 27: 412-14.
- 39- Oddy WH, Sly PD, de Klerk NH, et al. Breast feeding and respiratory morbidity in infancy: a birth cohort study. *Arch Dis Child.* 2003;88:224–228
- 40- Bachrach VR, Schwarz E, Bachrach LR. Breastfeeding and the risk of hospitalization for respiratory disease in infancy: a meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003;157:237–43.
- 41- Quigley MA, Kelly YJ, Sacker A. Breastfeeding and hospitalization for diarrheal and respiratory infection in the United Kingdom Millennium Cohort Study. *Pediatrics* 2007;119:e837–42.
- 42- Dewey KG, Heinig MJ, Nommsen LA, Peerson J, Lönnerdal B. Growth of breast-fed and formula-fed Infants from 0 to 18 months: The DARLING Study. *Pediatrics* 1992; 89: 1035-1041.
- 43- Agostoni C, Grandi F, Gianni ML, et al. Growth patterns of breast fed and formula fed infants in the first 12 months of life: an Italian study. *Arch Dis Child* 1999; 81: 395-399.

- 44- Georgief MK. Nutrition. In: Avery MK, Fletcher MA, MacDonald MG (eds), Neonatology Pathophysiology and Management of the Newborn (5th ed) Lippincott Williams&Wilkins, London, Tokyo 1999, pp. 305-49.
- 45- Agostoni C, Decsi T, Fewtrell M, et al. Complementary feeding: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. J Pediatr Gastroentero Nutr 2008;46:99-110
- 46- Savaser S.: Yenidoganın Beslenmesi. Ed: Dagoglu T., Görak G., Neonatoloji Ve Hemsirelik İlkeleri.,2003 S.225, Nobel Tıp Kitabevleri,
- 47- Lathouwer, S., Lionet, C., Lansac, J., Body, G., Perratin, F., Predictive Factors Of Early Cessation Of Breastfeeding. A Prospective Study İn A University Hospital
- 48- Stewart, KB., Gardiner, K., Wright, M., What Is The Problem With Breastfeeding? A Qualitative Analysis Of İnfant Feeding Perceptions. J. Hum Nutr Diet.,2003;16 (4):265-273.
- 49- Katkı Pediatri Dergisi. Anne Sutu Özel Sayısı. Hacettepe Universitesi,2003:247-252.
- 50- Colin, WB., Scott, JA., Breastfeeding: Reasons For Starting, Reasons For Stopping And Problems Along The Way. Breastfeed Rev, 2002;10 (2):13-9.
- 51- N. Karatoprak Ve Ark., “Anne Sütü İle Beslenmeye Etki Eden Faktörlerin Değerlendirilmesi”, Çocuk Dergisi, 3 (1): 44-48, 2003.
- 52- Tokatlı, A., “ Ek Besinlere Geçiş Dönemi”, Katkı Pediatri Dergisi, Cilt:25, Sayı: 2, S.263– 267 – 268 – 270, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı Ve Çocuk Sağlığı Enstitüsü Yayını, Ankara, 2003.,
- 53- 45. Kleinman RE., (Ed) (1998). American Academy Of Pediatrics. Formula Feeding Of Preterm Infants. Pediatric Nutrition Handbook, 4 Th Ed. Elk Grove Village, III. AAP, 29.

- 54- Rossiter JC., Yam BMC.: Breastfeeding: How Could It Be Enhanced? The Perceptions Of Vietnamese Women In Sydney, Australia. *Journal Of Midwifery & Women's Health*, 45 (3):271-276, 2000.
- 55- Kruger, R., Gericke, GJ., A Qualitative Exploration Of Rural Feeding And Weaning Practices, Knowledge And Attitudes On Nutrition. *Public Health Nutr.*, 2003;6 (2):217-
- 56- Nwankwo BO., Brieger WR., (2003) Exclusive Breastfeeding Is Undermined By Use Of Other Liquids In Rural Southwestern Nigeria. *J Trop Pediatr*; 49: 192–93.
- 57- Çalışkan, D., Çöl, M., Ve Temel, E., “Bir Süt Çocuğu Servisinde Yatan Protein Malnütrisyonlu Olguların Değerlendirimi”, XI. Ulusal Halk Sağlığı Kongresi, 12 – 16 Eylül, 1999
- 58- Muraro A, Dreborg S, Halken S, et al. Dietary prevention of allergic diseases in infants and small children: III. Critical review of published peer-reviewed observational and interventional studies and final recommendations. *PediatrAllergy Immunol* 2004;15:291-307
- 59- Kabakçı N. Temel Ultrasonografi Fiziği. Ed: Balcı P, Pabuşçu Y, Temel Radyoloji Fiziği 2008:119-123
- 60- Oyar O, Gülsoy UK. Tıbbi Görüntüleme Fiziği 2003:171-191
- 61- Rumac CM, Wilson SR, Charbneau JW, Diagnostic ultrasound 2nd edition. St Louis: Mosby-Year Book
- 62- Bushong SC. Radiologic Science for technologist: Physics, biology and protection. 5th ed. Mosby-Year Book:1992:554-588
- 63- Rose JS. Ultrasound and knobology. In ultrasound in Emergency and Ambulatory Medicine. 1st ed. C.V. Mosby, 1997:Chapter 2

- 64- Hangiandreou NJ. AAPM/RSNA physics tutorial for residents. Topics in US:B-mode US:basic concepts and new technology. *Radiographics*.2003 Jul-Aug;23 (4): 1019-33
- 65- Skubas N Principles of echocardiography for anesthesiologist. *The Greek e-journal of Perioperative Medicine*.2003;1:26-39
- 66- Hasselbalch H, Nielsen MB, Jeppesen D, Pedersen JF, Karkov J. Sonographic measurements of the thymus in infants. *Eur Radiol* 1996; 6 (5):700-703.
- 67- Varga I, Uhrinova A, Toth F, Mistinova J. Assessment of the thymic morphometry using ultrasound in full-term newborns. *Surg Radiol Anat*. 2011; 33: 689-695.
- 68- Hasselbalch H, Jeppesen DL, Engelman MDM, Michaelsen KF, Nielsen MB. Decreased thymus size in Formula-fed infants compared with breastfed infants. *Acta Paediatr* 1996; 85: 1029-1032.
- 69- Hasselbalch H, Engelmann MDM, Ersboll AK, Jeppesen DL, Michaelsen KF. Breast-feeding influences thymic size in late infancy. *Eur J Paediatr* 1999; 158:964-967.
- 70- Benn CS, Jeppesen DL, Hasselbalch H, Olesen AB, Nielsen J, Björkstén B, Lisse I, Aaby P. Thymus size and head circumference at birth and the development of allergic diseases. *Clin Exp Allergy* 2001; 31: 1862-1866.
- 71- Garly ML, Trautner SL, Marx C, Danebod K, Nielsen J, Ravn H, Martins CL, Bale C, Aaby P, Lisse IM. Thymus size at 6 months of age and subsequent child mortality. *The J Pediatrics* 2008; Nov: 683-688.
- 72- İscan A, Tarhan S, Güven H, Bilgi Y, Yüncü M. Sonographic measurement of the thymus in newborns: close association between thymus size and birth weight. *Eur J Paediatr* 2000; 159: 223-226.
- 73- Jeppesen DL, Hasselbalch H, Nielsen SD, Sorensen TU, Ersboll AK, Valerius NH, Heilmann C. Thymic size in preterm neonates: A sonographic study. *Acta Paediatr* 2003; 92: 817-822.

- 74- Jeppesen DL, Hasselbalch H, Lisse IM, Ersboll AK, Engelmann MDM. T-lymphocyte subsets, thymic size and breastfeeding in infancy. *Pediatr Allergy Immunol* 2004; 15: 127-132.
- 75- Zeyrek D, Ozturk E, Ozturk A, Cakmak A. Decreased thymus size i full-term neworn infants of smoking mothers. *Med Sci Monit* 2008; 14 (8): 423-426.
- 76- Aaby P, Marx C, Trautner S, Rudaa D, Hasselbalch H, Jensen H, Lisse I. Thymus size at birth is associated with infant mortality: A community study from Guinea-Bissau. *Acta Pediatr* 2002; 91: 698-703.
- 77- Varga I, Toth F, Uhrinova A, Nescakova E, Polak S. Association among size of thymus, anthropometric dimensions and number of lymphocytes in peripheral blood in newborns from Slovakia. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2009; 15 (3): 229-234.
- 78- Jeppesen DL. The size of the thymus: an important immunological diagnostic tool? *Acta Pediatr* 2003;92: 994-996.
- 79- Yekeler E, Tambag A, Tunaci A, Genchellac H, Dursun M, Gokcay G, Acunas G. Analysis of the Thymus in 151 healthy infants from 0 to 2 years of age. *J Ultrasound Med* 2004; 23: 1321-1326.
- 80- Caffey C, Silbey R. Regrowth and overgrowth of the thymusafter atrophyinduced by oral administration of adrenocortiosteroids to human infants. *Pediatrics* 1960; 26:762-766.
- 81- Steinman GG: Changes in the human thymus during aging. In: Müller- Hernkelink HK ed: *The Human Thymus. Histology and Pathology*. Berlin: Springer-Verlag 1986; 43-88.
- 82- Godfrey KM, Barker DJ, Osmond C. Disproportionate fetal growth and raised IgE concentration in adult life. *Clin Exp Allergy* 1994; 24 (7): 641-648.
- 83- Prentice AM. The thymus: a barometer of malnutrition. *Br J Nutr* 1999; 81:345-347.